

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE  
ET DE L'UNIVERS  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



*Mémoire En Vue de l'Obtention de Diplôme de  
Master*

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité/Option :** Immunologie Appliquée

*Thème*

---

**Rôle du système immunitaire dans la maladie de  
Parkinson**

---

**Présenté par :**

Bouchebout Sawsen

Mehdi Souheyla

Salhi Loubna

**Devant le jury composé de :**

**Président (e) :** Hami M

M.C.B

*Université de Guelma*

**Examineur :** Younsi M

M.C.B

*Université de Guelma*

**Encadreur :** Bouden I

M.C.B

*Université de Guelma*

*JUIN 2023*

# SOMMAIRE

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	1
<b>1. Maladie de Parkinson</b>	
1.1. Historique .....	2
1.2. Description.....	3
1.3. Epidémiologie.....	3
1.4. Étiologie.....	5
1.4.1. Formes sporadique.....	5
1.4.2. Formes génétiques .....	6
1.4.3. Facteurs de risque environnementaux.....	7
1.4.3.1. Produits chimiques.....	7
1.4.3.2. Infections.....	8
1.4.3.3. Chocs émotionnels, traumatisme et le mode de vie.....	9
1.4.3.4. Alcoolismes.....	9
1.4.3.5. Malnutrition.....	9
<b>2. Pathogénie de la maladie de Parkinson</b>	
2.1. Aspects cliniques.....	10
2.2. Anatomopathologie.....	11
<b>3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson</b>	
3.1. Pathologie liée à la protéine $\alpha$ -synucléine.....	13
3.2. Vulnérabilité sélective des neurones dopaminergiques.....	14
3.3. Mitochondrie comme moteur des processus inflammatoires.....	15
3.3.1. Fonctionnement normal de la mitochondrie.....	15
3.3.2. Stress oxydatif.....	16
3.3.3. Contribution aux processus inflammatoires.....	17
3.3.4. Régulation des mitochondries endommagées dans les pathologies humaines...19	
3.3.5. Cas de la maladie de Parkinson.....	20
3.4. Pathogénicité sur le plan immunitaire.....	21

3.4.1. Activation de l'immunité Inné.....	25
3.4.2. Activation de l'immunité adaptative.....	29
3.4.3. Rôle immunologique de la dopamine.....	30

#### **4. Traitement**

4.1. Traitement médical.....	31
4. 1.1. Levodopa (L-DOPA).....	32
4. 1.2. Agonistes dopaminergiques.....	32
4.1.3. Inhibiteur du catabolisme de la dopamine.....	33
4. 1.4. Autres traitements.....	33
4. 2. Traitement chirurgical.....	33

#### **5. Conclusion**

#### **Références bibliographiques**

## **Remerciement**

Je remercie en premier lieu Allah tout puissant de m'avoir accordé la puissance et la volonté pour achever ce travail

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de mémoire, Mr Bouden Ismail Je le remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Je remercie spécialement mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés surtout maman Dalila et je remercie mes sœurs Bouchra, Meriem, et mes frères Mouslem, Walid et Wassim Je remercie mon mari Abdenour pour son soutien moral et ma belle-famille pour leurs encouragements.

Je tiens à exprimer ma gratitude à mes collègues féminines Sawsen et Souheyla pour leurs efforts, leur soutien et leur compréhension

En fin je remercie l'équipe universitaire pour leurs conseils et leurs écoute et soutien durant tout ses années et les personnes qui m'accompagne tout au long de ma parcours d'étude.

**Salhi Loubna**

Premièrement je remercie ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'études

Je tiens à exprimer ma toute ma reconnaissance à mon directeur de mémoire Mr Bouden Ismail, je le remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Je remercie mes très chers parents qui ont toujours là pour moi, je remercie mes frères et sœurs.....

Enfin je remercie tous mes ami(e)s que j'aime tant, Rayane, Sawssen, Loubna, Nourhene, Marwa et spécialement mais cher frères Lotfi, Moumen, Wail, et Ammar pour leur sincère amitié et confiance.

Je remercie ma deuxième famille Mama Nadia ma chère Hana et l'amour de ma vie Hamza À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

**Mehdi Souheyla**

Je remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance au directeur de ce mémoire, Mr. Bouden Ismail pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion

Je tiens à remercier spécialement mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mes frères Abés, Abdou, Housseyn.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche. Je remercie Loubna, Souheyla

Je remercie mon ami Marwen pour son soutien moral et intellectuel.

Enfin, je tiens à témoigner à tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

**Bouchebout Sawsen**

## Liste des abréviations

**ACH:** Acétylcholine.

**AMPK :** Activated Protein Kinase

**ASC :** Ambulatory Surgical Center

**BH4 :** 5,6,7,8-Tétra Hydro Bioptérine .

**BHE :** Barrière Hémato-Encéphalique

**CBP :** Cholangite Biliaire Primitive

**CL :** Corp De Lewy

**CTE :** Chronic Traumatic Encephalopathy

**DAMP :** Damage-Associated Molecular Patterns

**DDC :** Dewey Decimal Classification

**DRP :** Dynamin-Related Protein 1

**H.Pylori :** Helicobacter Pylori

**HC :** Homocystéine

**HLADR :** Acronyme De Human Leucocyte Antigene - DR Isotype

**ICOMT :** Catechol-O-Methyl-Transferase Inhibitor

**IDDP :** Dopa Décarboxylase Périphérique.

**IL :** Interleukines

**IMAOB :** Monoamine-Oxidase type B Inhibitor

**IUPAC :** International Union of Pure and Applied Chemistry

**Kda :** Kilodaltons

**L-Dopa :** L-Dopamine

**LPS :** Lipo-Poly-Saccharides

**LRR :** Leucin-Rich Repeat C-terminal)

**LRRK2 :** Leucine-Rich Repeat Kinase 2

**MP :** Maladie de Parkinson.

**MPI :** Maladie de Parkinson Idiopathique.

**MPTP :** Méthyl-1,2,4,6-Tétra hydro Pyridine.

**MtROS :** Mitochondrial Reactive Oxygen Species

**NADPH :** Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

**NF-κB :** Nuclear Factor-kappa B

**NK :** Naturel Killer

**NLRP3 :** NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3

**PAMP :** Pathogen-Associated Molecular Patterns

**PBMC** : Peripheral Blood Mononuclear Cell  
**PINK1** : gene Provides Instructions Kinas1  
**PRR** : Pattern Recognition Receptor  
**PYD** :Pyrin Domain  
**ROS** : Reactive Oxygen Species  
**SEP** : Sclérose en Plaques  
**TFAM** : Transcription Factor A Mitochondrial  
**TLR** : Toll Like Receptor  
**TM** : Transmission Maternel  
**TNF** : Facteur Necrose Tumoral  
**TRAF6** : TNF Receptor-Associated Factor 6  
**Treg** : Lymphocyte T Régulatrice  
**TRP** : Tryptophane  
**TYR** : Tyrosine  
**αSYN** : Alpha-Synucléine

### **Liste des figures**

<b>Figure 1.</b> Altération de la voie des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson.....	19
<b>Figure 2.</b> Corps de Lewy dans un neurone dopaminergique du locus niger dans un cerveau atteint la MP.....	20
<b>Figure 3.</b> Physiopathologie des mécanismes mis en jeu dans la maladie de Parkinson.....	22
<b>Figure 4.</b> Résumé de la fonction de la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie.....	24
<b>Figure 5.</b> Modèle proposé de la sécrétion d'exosomes dépendante du NLRP3 inflammasome microglial et de la transmission de l' $\alpha$ -synucléine exosomale.....	33

### **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1.</b> Gènes impliqués dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson et de parkinsonisme.....	11
--	----



### Introduction générale

La maladie de Parkinson est une affection neurologique chronique qui affecte principalement le système moteur du corps. Elle tire son nom du médecin britannique James Parkinson, qui l'a décrite pour la première fois en 1817. La maladie de Parkinson est caractérisée par une diminution progressive de la production de dopamine, un neurotransmetteur essentiel à la coordination des mouvements du corps.

Les symptômes typiques de la maladie de Parkinson comprennent des tremblements, une raideur musculaire, une bradykinésie (ralentissement des mouvements) et des difficultés d'équilibre et de coordination. Cependant, les symptômes peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et évoluer au fil du temps.

La cause exacte de la maladie de Parkinson n'est pas encore totalement comprise, mais il est généralement admis qu'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux joue un rôle dans son développement. Bien qu'elle soit plus fréquente chez les personnes âgées, la maladie de Parkinson peut également toucher des individus plus jeunes, ce qui est connu sous le nom de "maladie de Parkinson juvénile".

Il n'existe pas encore de remède définitif à la maladie de Parkinson, mais des traitements médicaux et des interventions thérapeutiques peuvent aider à atténuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes. Les médicaments visant à augmenter les niveaux de dopamine dans le cerveau sont couramment prescrits, tandis que la physiothérapie, l'ergothérapie et la psychothérapie peuvent également jouer un rôle important dans la gestion des symptômes.

La recherche sur la maladie de Parkinson se poursuit activement dans le but de mieux comprendre ses mécanismes sous-jacents, d'identifier des marqueurs précoces de la maladie et de développer de nouveaux traitements plus efficaces. De nombreuses organisations et initiatives dans le monde entier s'efforcent de sensibiliser à la maladie, de soutenir les personnes atteintes et de promouvoir la recherche dans ce domaine.

### 1. Maladie de Parkinson

#### 1.1. Historique

La maladie de Parkinson doit son nom au médecin londonien, James Parkinson (1775–1824), qui le premier l’a décrite en 1817, dans un mémoire intitulé *An Essay on the Shaking Palsy* (Parkinson, 2002). Dans cette monographie de cinq chapitres comportant 66 pages, il a rapporté les signes et symptômes observés sur six sujets, en mettant en avant une maladie d’apparition insidieuse et évoluant de manière progressive et handicapante. Il a décrit le tremblement de repos, la posture fléchie et la festination (emballement de la marche). La principale personne à amener l’attention sur la contribution de James Parkinson fut Jean-Martin Charcot, un des premiers neurologues cliniciens du XIXe siècle. Charcot a ajouté de nombreux détails aux observations faites par James Parkinson et a identifié les signes de bradykinésie (un ralentissement des mouvements et une perte de la finesse des mouvements telle que pour la tâche d’écriture) et de rigidité musculaire comme principales caractéristiques de la maladie). Il a reconnu que le tremblement était typique, mais pas une caractéristique essentielle pour le diagnostic. En tant que tel, et par respect pour James Parkinson, il a suggéré que la désignation nosographique correcte devrait être maladie de Parkinson. D’un point de vue neuropathologique, Edouard Brissaud sera le premier à proposer la substance noire comme épigène de la maladie dès 1895 : « *A lesion of the locus niger could very well be the anatomical basis of Parkinson’s disease* » (Goetz, 2011). En 1912, le neurologue Friedrich Heinrich Lewy, qui travaillait dans le laboratoire d’Alois Alzheimer en Allemagne, utilisa de nouvelles techniques de coloration sur cerveaux post mortem de patients atteints de la maladie de Parkinson (Engelhardt et Gomes, 2017). À l’intérieur de divers groupes de neurones sous-corticaux, Lewy trouve la présence d’inclusions interneuronales particulières, compactes et sphériques, qui seront plus tard dénommées d’après lui. Lewy trouve également une variabilité dans l’occurrence de ces agrégats : quelques cerveaux parkinsoniens en manquent, tandis que certains cerveaux sains les contiennent. Cette observation a ouvert un débat, qui se poursuit encore aujourd’hui, sur la relation précise entre les corps de Lewy et la maladie de Parkinson. L’hypothèse, émise par Brissaud, sera étayée dès les années 1920 par l’étude post mortem de cerveaux de neuf cas parkinsoniens par Konstantin Tretiakoff lors de sa thèse en 1919. Le neuropathologiste Konstantin Tretiakoff (1892–1958), un neuropathologiste russe, décrit le processus lésionnel dans une région du mésencéphale appelée locus niger ou substance noire, avec perte neuronale, dépigmentation et réaction gliale. Il suggéra que la perte de neurones du cerveau dans la substantia nigra est la marque pathologique de la maladie de Parkinson et de syndrome

parkinsonien post-encéphalique (une condition similaire qui peut survenir chez les personnes après une infection virale). En 1960, Oleh Hornykiewicz et Herbert Ehringer de l'université de Vienne étudient les niveaux de dopamine dans des cerveaux post mortem de deux personnes atteintes de la maladie de Parkinson et de quatre atteintes de parkinsonisme post-encéphalique. Dans les six cas, les niveaux de dopamine dans le striatum sont inférieurs à ceux des cerveaux non atteints (**Ehringer et Hornykiewicz, 1960**). Quelques années plus tard, les chercheurs découvrent que la dopamine du striatum provient de neurones projetés à partir de la substance noire. Dans le but de traiter la maladie de Parkinson en restaurant les niveaux de dopamine, Hornykiewicz et Walther Birkmayer, également à l'université de Vienne, donnèrent aux patients le précurseur de la dopamine, la lévodopa. En quelques heures, les patients immobiles ont pu bouger, avec des effets durant jusqu'à un jour. Le médicament est également efficace chez les personnes avec parkinsonisme post-encéphalique et fut approuvé en 1970. D'autres traitements reposant sur la dopamine ont depuis été développés, mais la lévodopa, ou L-dopa, reste à ce jour le médicament le plus puissant pour soulager les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

### 1.2. Description

La maladie de Parkinson a été initialement décrite sur le plan médical en 1817 par James Parkinson (Parkinson, 2002). Environ 50 ans plus tard, les observations de Charcot ont renforcé la description des principaux symptômes, tels que les tremblements, la rigidité des membres, ainsi que la lenteur et l'imprécision des mouvements (Goetz, 2011). Par la suite, d'autres symptômes non moteurs, tels que les troubles cognitifs et les problèmes psychologiques, ont été ajoutés à la description de la maladie (Chaudhuri et al., 2006). La maladie de Parkinson touche principalement les personnes de plus de 60 ans, avec une prévalence de 0,3 % de la population totale dans les pays industrialisés (**Lonneke et Breteler, 2016**).

Classée comme une maladie neurodégénérative, tout comme la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson est causée par la mort spécifique des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire du cerveau. Ce sont ces neurones qui assurent la transmission des informations du cerveau aux muscles pour permettre les mouvements. Cette transmission d'informations est rendue possible par la synthèse et la libération de dopamine par les neurones.

### 1.3. Épidémiologie

La maladie de Parkinson est une affection relativement répandue, et les résultats épidémiologiques de cette maladie varient en fonction de la méthodologie de chaque étude. Les

valeurs de prévalence les plus basses sont observées dans les pays orientaux et africains, tandis que les valeurs les plus élevées sont constatées dans les pays occidentaux. À noter que la prévalence de la maladie de Parkinson est plus faible en Afrique noire par rapport aux populations caucasiennes ou afro-américaines, et cette maladie est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

En ce qui concerne l'incidence de la maladie, on estime qu'il y a un million de nouveaux cas par an dans le monde (**OMS, 2020**).

Le taux d'incidence annuels standardisés en fonction de l'âge dans les pays à revenu élevé de 14 pour 100 000 personnes dans la population totale et de 160 pour 100 000 personnes âgées de 65 ans ou plus, une mesure peut-être plus interprétable de la fréquence des maladies est le risque à vie, qui était estimé à 2 % pour les hommes et à 1.3 % pour les femmes. En effet, dans toutes les études l'incidence de la maladie de Parkinson est faible avant l'âge de 50 ans, mais il augmente rapidement avec l'âge, après l'âge de 80 ans la maladie est très rare (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

La prévalence de la maladie est généralement estimée entre 100 et 200 cas pour 100 000 personnes, et l'incidence annuelle est de 15 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Il existe un débat continu quant à savoir s'il y a une augmentation de l'incidence de la maladie qui dépasse ce que l'on pourrait attendre en raison du vieillissement de la population. La maladie de Parkinson est rare avant l'âge de 50 ans, mais sa prévalence atteint 4 % dans les groupes d'âge les plus élevés. Elle constitue une cause fréquente de morbidité, affectant environ 1 à 2 personnes pour 1 000 de la population à tout moment, avec une légère prédominance chez les hommes par rapport aux femmes. Il se peut qu'il y ait une augmentation de l'incidence de la maladie qui ne peut être expliquée uniquement par les changements démographiques de la population (**Tysnes et Storstein, 2017**). Les gènes découverts ont profondément changé notre compréhension de la maladie de Parkinson et de ses déterminants, attendu que les études génétiques ont révélé l'hétérogénéité de la maladie et un aperçu de sa pathogénèse et de son étiologie.

Les enquêtes épidémiologiques ont fourni la preuve que les facteurs comportementaux et environnementaux jouent un rôle clé dans la pathogénèse et la progression des maladies neurodégénératives, cette preuve est renforcée et complétée par 90% des cas de MP ont aucune cause génétique identifiable, et que de nombreux facteurs associés à un risque modifié de la MP ont des propriétés neuro-protectrices ou neurotoxiques chez l'animal modèles de la maladie (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

La prévalence de la maladie de Parkinson ajustée selon l'âge, qui reflète à la fois l'incidence et la mortalité semble être plus faible en Afrique qu'en Europe et dans les Amériques, l'incidence en Asie est semblable à celle en Europe et dans les Amériques, les données sur l'incidence selon l'ethnicité sont éparses et incohérentes.

Dans une étude menée à New York aux États-Unis, l'incidence était plus élevée chez les personnes de race noire que chez les personnes de race blanche, l'incidence ajustée selon l'âge et le sexe de la maladie de Parkinson était la plus élevée chez les hispaniques (16.6 pour 100 000 personnes), suivis des blancs non hispaniques (13.6 /100 000 personnes), des asiatiques (11.3 /100 000 personnes) et des noirs (10.2 /100 000 personnes), l'incidence était également plus élevée chez les personnes blanches (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

La maladie de Parkinson est 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement (**Tanner, 1992**).

La prévalence de la maladie de Parkinson en Europe selon la méta-analyse « Euro-parkinson » serait d'environ 1700 cas pour 100000 habitants au-dessus de 65 ans allant de 600 cas pour 100000 habitants entre 65 et 69 ans à 2600 cas pour 100000 habitants entre 85 à 89 ans (**Beghi et al., 1994**).

Les résultats des études de série de la littérature sont presque similaires avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans, avant 20 ans (Parkinson juvénile) la maladie est exceptionnelle et doit faire rechercher des causes héréditaires mutation de la parkine, avant 40 ans la maladie de Parkinson est rare et représente 10% des cas selon les études de et la majorité des patients ont un âge de début entre 40 et 80 ans 90% des cas (**Tanner, 1992**).

En Afrique, la prévalence de la MP est estimée à 1.3 millions de patients, il semble que la maladie est plus fréquente au nord d'Afrique qu'en Afrique subsaharienne (**Cilia et al., 2011**).

Finalement, en Algérie près de 5000 patients ont été estimés en 2010 (**Beghdadli et al., 2014**).

### 1. 4. Étiologie

#### 1.4.1. Formes sporadiques

La cause de la maladie de Parkinson (MP) reste à ce jour inconnue. L'âge reste le facteur de risque majeur de ces maladies neurodégénératives. Cependant, une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques est aujourd'hui suggérée comme initiatrice des pathologies, faisant de la maladie de Parkinson une affection multifactorielle avec majoritairement des formes sporadiques (90 %) probablement liées au vieillissement. Des facteurs environnementaux ont été fortement suspectés lorsqu'en 1982 Langston et ses collègues ont découvert que le 1-

méthyl-4- phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) a été la cause d'une profonde et irréversible condition neurologique presque impossible à distinguer de la MP chez des toxicomanes de la côte ouest des États-Unis (Langston et al., 1983). Depuis ces observations, des études épidémiologiques ont recherché une éventuelle surexposition des patients atteints de la maladie de Parkinson à des agents chimiques de structure proche de celle du MPTP, notamment certains insecticides et pesticides. Bien que le parkinsonisme puisse rarement être causé par une mutation d'un seul gène ou exposition environnementale, la plupart des cas de MP ont probablement une étiologie multifactorielle, le résultat d'une combinaison d'un environnement nocif et protecteur et de facteurs génétiques. Des pesticides, solvants, poly chlorés bi phényles et traumatismes crâniens ont été associés avec un plus grand risque de MP. Des comportements et des facteurs liés au mode de vie comme le tabagisme et la consommation de caféine ont le plus souvent été associés à un risque plus faible de MP.

### 1.4.2. Formes génétiques

Des formes familiales, et donc génétiques, sont la maladie de Parkinson représentent 5 à 10 % des cas dans la population. Il s'agit de formes familiales monogéniques à transmission mendélienne (Corti *et al.*, 2011). On distingue les formes à transmission autosomale dominantes ou récessives. Le tableau 1 résume les principaux gènes et loci impliqués dans la maladie de Parkinson.

La première mutation génétique responsable de la maladie de Parkinson a été découverte en 1997, établie par la mise en évidence d'une mutation ponctuelle dans le gène de l' $\alpha$ -synucléine (SNCA), la substitution Ala53Thr, dans une famille italienne et trois familles grecques (Polymeropoulos *et al.*, 1997), ce qui a été le premier lien entre l' $\alpha$ -synucléine et la maladie de Parkinson. À ce jour, six mutations faux-sens ont été identifiées : Ala53Thr, Ala30Pro, Glu46Lys, His50Gln, Gly51Asp, Ala53Glu. Bien que ces mutations restent extrêmement rares, il est intéressant de noter qu'elles entraînent des syndromes cliniques distincts. En effet, seule la mutation Ala30Pro induit une maladie de Parkinson identique à la forme sporadique, tandis que les autres mutations induisent des formes cliniquement plus précoces associées à une progression rapide et des symptômes secondaires tels que des hallucinations, des démences, des altérations du tractus pyramidal ou des dysfonctions autonomes.

**Tableau 1.** Gènes impliqués dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson et de parkinsonisme (Marras *et al.*..., 2016).

Désignation et référence	Transmission	Précédente nomenclature
<b>Maladie de Parkinson</b>		
PARK- <i>SNCA</i>	AD	<i>PARK1/4</i>
PARK- <i>LRRK2</i>	AD	<i>PARK8</i>
PARK- <i>VPS35</i>	AD	<i>PARK17</i>
<b>Formes juvéniles de maladie de Parkinson</b>		
PARK- <i>Parkin</i>	AR	<i>PARK2</i>
PARK- <i>PINK1</i>	AR	<i>PARK6</i>
PARK- <i>DJ1</i>	AR	<i>PARK7</i>
<b>Parkinsonisme</b>		
PARK- <i>ATP13A2</i>	AR	<i>PARK9</i>
PARK- <i>FBX07</i>	AR	<i>PARK15</i>
PARK- <i>DNAJC6</i>	AR	<i>PARK19</i>
PARK- <i>SYNJ1</i>	AR	<i>PARK20</i>

AD : autosomale dominant ; AR : autosomale récessif.

L'identification ultérieure de familles présentant une duplication ou une triplification d'une large portion du bras long du chromosome 4, incluant le gène de l' $\alpha$ -synucléine, a permis de suggérer qu'une augmentation de la quantité de protéine, sans mutation, pouvait à elle seule causer la maladie (**Chartier-Harlin *et al.*, 2004 ; Singleton *et al.*, 2003**). Enfin, une relation de corrélation entre la quantité de protéine et la sévérité du syndrome clinique a pu être déterminée par l'observation de familles ayant une triplification du gène qui présentaient une forme cliniquement plus sévère que les familles n'ayant qu'une duplication. Une vingtaine d'années plus tard après sa découverte, de très nombreuses études ont confirmé l'implication de l' $\alpha$ -synucléine dans la maladie de Parkinson et de nombreuses stratégies thérapeutiques sur la maladie de Parkinson se focalisent maintenant sur cette cible (**Dehay, 2015**).

Durant les deux dernières décennies, l'identification de différentes formes monogéniques de la maladie de Parkinson a clairement établi l'existence de différentes entités de maladies de Parkinson. Le premier point qu'il est important de noter est la différence dans l'âge de début de la pathologie en fonction du gène impliqué. Par exemple, les mutations dans le gène qui code la protéine PARK-Parkin sont responsables de formes précoces avec l'apparition des premiers symptômes entre 7 et 58 ans. Cet âge de début de la pathologie contraste avec l'apparition relativement tardive des premiers symptômes chez les porteurs de mutations de PARK-LRRK2. Un deuxième point important à noter est la diversité dans les fonctions des protéines impliquées qui ont collectivement fourni des indices uniques de comprendre les mécanismes de la neurodégénérescence en mettant en évidence les mécanismes pathogéniques sous-jacents de la maladie de Parkinson avec :

- des altérations dans le système de dégradation des protéines et des organites ;
- un dysfonctionnement mitochondrial ;
- un trafic et un recyclage des vésicules et protéines synaptiques et endosomales perturbés.

Même avec les connaissances actuelles de la génétique, en constante évolution, et de la pathologie, définir la maladie de Parkinson reste un défi (**Berg *et al.*, 2014**). De plus, les variants des gènes responsables de la maladie de Parkinson et d'autres peuvent conférer un risque de développer la maladie de Parkinson, ce qui peut éventuellement conduire à une autre sous-stratification des patients atteints de maladie de Parkinson. La plus récente et la plus grande étude d'association pangénomique menée sur environ 19 000 patients atteints de MP et environ 100 000 témoins d'ethnicité caucasienne a pu établir 26 loci génétiques indépendants, tels que le gène GBA, à risque de développer la maladie de Parkinson (**Nalls *et al.*, 2014**).

### 1.4.3. Facteurs de risque environnementaux

#### 1.4.3.1. Produits chimiques

L'idée que l'exposition à un agent exogène pourrait causer la MP a été déclenchée par l'observation d'un groupe de parkinsonisme causé par l'injection intraveineuse du composé 1-méthyl-1,2,4,6-tétrahydropyridine (MPTP) par des narcotiques. Avant cette découverte, le parkinsonisme était connu pour être le résultat de nombreux produits chimiques mais le parkinsonisme induit par le MPTP est remarquable en ce qu'il imite strictement les caractéristiques anatomiques et cliniques de la MP plutôt que de causer des lésions plus répétées au système nerveux central, les recherches expérimentales ont révélé que le MPTP exerçait un effet neurotoxique puissant et sélectif sur les neurones dopaminergiques (**Tanner *et Goldman*, 1996**).



Par la suite, plusieurs produits chimiques entrant dans la composition d'herbicides, d'insecticides et de pesticides et dont la cible était identique à celle du MPTP, d'être impliqués dans la genèse de la MP (**Dick *et al.*, 2007**).

En fin, les études épidémiologiques et les rapports de cas fournissent des preuves d'un lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition passée aux pesticides, la susceptibilité aux effets des pesticides et d'autres neurotoxines présumées dépend de la variabilité du métabolisme xénobiotique éventuellement générée par les polymorphismes génétiques, le vieillissement et la variation de l'exposition aux agents environnementaux, y compris les pesticides, l'hypothèse mécaniste la plus simple pour l'association des pesticides avec la maladie de Parkinson est que les pesticides ou leurs métabolites sont directement toxiques pour les mitochondries, bien que la modulation du métabolisme xénobiotique par les pesticides fournisse une hypothèse complémentaire ou alternative (**Le Couteur *et al.*, 1999**).

### 1.4.3.2. Infections

En ce qui concerne les infections virales, il a été noté qu'il existe un lien entre les virus et les neurotransmetteurs, et les voies des protéines des neurotransmetteurs l'acétylcholine (ACh) avec les voies dopaminergiques sont obstruées pendant la MP, comme un résultat de la dégénérescence des neurones de la substance noire du cerveau. Cependant, dans le cas d'infections virales.

Notamment, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) l'agent responsable du COVID-19 humain provoque non seulement des symptômes et des complications au niveau des poumons et du microbiome intestinal, mais un grand nombre de personnes infectées présentent également une série de troubles neurologiques notamment une perte de l'odorat et du goût, des crises, des difficultés de concentration, une baisse de la vigilance et une inflammation du cerveau, bien que les infections par le SRAS-CoV-2 ne soient pas plus fréquentes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, on a signalé un taux de mortalité plus élevé, non seulement associé à un âge plus avancé et à une plus longue durée de la maladie, mais aussi à plusieurs mécanismes, tels que des interactions avec le système dopaminergique cérébral et par des réponses inflammatoires systémiques, en effet, un certain nombre des symptômes neurologiques observés chez les patients atteints de COVID-19, ainsi que les altérations du microbiome intestinal, sont également prévalent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (**Rosen *et al.*, 2021**).

*Helicobacter pylori* une bactérie à Gram-négatif le plus souvent associée à plusieurs pathologies digestive et même neurologique, Plusieurs études ont démontré l'implication de

cette bactérie dans la MP, cette hypothèse née lorsque plusieurs études sérologiques montrent un résultat positive d'*Helicobacter*, en suite la relation est devenue plus significative lorsqu'une étude réalisée en 2017 a montré une corrélation entre l'infection par l'*Helicobacter pylori* extra digestive et le risque de développer une maladie de Parkinson, Ils ont conclu que l'infection chronique par cette dernière contribue à la progression de la maladie bien avant l'apparition de ces signes moteurs (**Shen *et al.*, 2017**).

Une autre étude pareille, a révélé une prévalence de 50 % de séropositivité à *H. pylori* parmi les patients indiens atteints de la maladie de Parkinson et que cette population présentait une moins réponse à la lévodopa (**Mridula *et al.*, 2017**).

### **1.4.3.3. Un choc émotionnel, traumatisme et le mode de vie**

La présente enquête multicentrique réalisée dans l'ouest de l'Algérie (Tlemcen) a montré une relation significative entre le risque de développement la maladie de parkinson et la notion de traumatisme crânien avec perte de connaissance dans le passé et l'histoire familiale de cette affection, ces facteurs liés au mode de vie peuvent influencer la survenue de la maladie, dans Cette enquête, les facteurs liés au mode de vie tels que la consommation de café, d'eau de puits, de source ou de rivière ne jouent pas de rôle dans la MP, cependant une relation positive a été retrouvée entre le fait d'avoir un cas familial de MP ou un traumatisme crânien dans le passé et la survenue de la MP (**Beghdadli *et al.*, 2016**).

### **1.4.3.4. L'alcoolisme**

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié le lien entre la consommation d'alcool risque de MP, dans une étude suédoise ont constaté que la consommation d'alcool augmente le risque accru de 38 % de MP chez les deux sexes après un suivi de 36 ans, le groupe d'âge le plus bas (44 ans), (**Eriksson *et al.*, 2013**).

Une étude prospective filetais a révélé que les personnes qui consommaient <5 g d'alcool par jour par rapport aux non-buveurs avaient un risque plus élevé de MP (**Sääksjärvi *et al.*, 2014**).

### **1.4.3.5. Malnutrition**

Parmi les facteurs environnementaux, la nutrition est l'un des domaines les plus étudiés car il s'agit d'un facteur potentiellement modifiable, l'alimentation est peu impliquée dans le déclenchement de la maladie de Parkinson, elle semble avoir un rôle important dans son évolution.

Le modèle méditerranéen de régime alimentaire rassemblerait l'ensemble des conditions favorables à la réduction du risque de survenue la MP ou au ralentissement de sa progression,

plus de 200 études internationales ont montré un effet positif de l'adoption d'un modèle alimentaire proche de la diète méditerranéenne dans de nombreuses maladies métaboliques, et aussi neurodégénératives ainsi, l'adhésion à ce type de régime est associée à une moindre prévalence de la pathologie parkinsonienne **(Coudron, 2020)**.

Produits laitiers, Plusieurs études *in vitro* et sur des modèles animaux ont relevé l'effet neurotoxique potentiel du lait et des produits laitiers, soit en augmentant le stress oxydatif par l'effet du calcium intracellulaire, soit par des contaminants comme la roténone et le paraquat qui agissent comme des substances toxiques dans les neurones nigraux et ça fini par causer la MP **(Boulos *et al.*, 2019)**.

Les vitamines B6, B9 et B12, en revanche, sont des cofacteurs importants dans le métabolisme de l'homocystéine (HC), une ou plusieurs de ces vitamines entraîne une augmentation du taux des effets neurotoxiques, une concentration élevée de HC a été décrite chez les patients atteints de MP ainsi que dans d'autres troubles neurodégénératifs ; Une conséquence de changements dans les habitudes alimentaires ou les médicaments, en particulier L-Dopa, ou si les niveaux de HC sont plus élevés sont impliqués dans la pathogenèse de la MP **(Boulos *et al.*, 2019)**.

Le calcium, est nécessaire à de nombreux processus cellulaires, y compris l'activation du canal ionique et le second messenger activité, d'après les études mécanistes, l'élévation du  $Ca^{2+}$  cytosolique à la suite d'un calcium anormal l'activité des canaux pourrait être l'une des raisons de la mort des neurones dopaminergiques, une forte concentration de Le calcium intracellulaire favorise l'agrégation de  $\alpha$ SYN, une composante majeure des corps de Lewy **(Boulos *et al.*, 2019)**.

Les acide aminés, la dopamine cérébrale est synthétisée à partir de la tyrosine par l'action de la tyrosine hydroxylase, qui est le facteur limitant. Cependant, dès 1970, les travaux de Richard Wurtman ont montré qu'une supplémentation en acide aminé tyrosine pourrait stimuler l'hydroxylation de la tyrosine chez les sujets sains, les personnes âgées et les premiers stades de l'activité enzymatique cognitive pour augmenter la production de dopamine dans le cerveau, déclin dû à la maladie de Parkinson ; La complémentation en acide aminé L-tyrosine a été proposée dans la première étape pour la prise en charge aux patients de Parkinson pour le professeur Patrick Lemoine à l'hôpital Vinatier de Lyon, en outre, diverses études ont montré qu'une consommation de L-Tyrosine par le biais d'un régime alimentaire ou d'une supplémentation peut augmenter la synthèse de dopamine dans le cerveau et améliorer diverses fonctions cognitives **(Coudron, 2020)**.

### 2. Pathogénie de la maladie de Parkinson

La pathogénie est l'étude du processus par lequel une cause pathogène agit sur l'organisme et détermine une maladie ; et le processus lui-même.

#### 2.1. Aspects cliniques

À ce jour, il n'existe pas d'examen biologiques (recherche de biomarqueurs dans les fluides biologiques) qui permettent de poser un diagnostic sûr de la maladie de Parkinson. L'examen neurologique permettant de détecter les signes cliniques reste la principale méthode de diagnostic. Dans les premiers temps, la pathologie évolue de façon insidieuse, rendant souvent le diagnostic difficile. À mesure que la pathologie progresse, la maladie de Parkinson devient de plus en plus invalidante, rendant les actes de la vie quotidienne de plus en plus difficiles.

Le syndrome clinique classique est caractérisé par une tétrade de symptômes moteurs :

- une rigidité posturale due à une raideur musculaire (hypertonie) ;
- une bradykinésie (lenteur du mouvement) voire une akinésie (absence de mouvement) ;
- une instabilité posturale ;
- un tremblement de repos.

Il est important de noter que le tremblement de repos n'est pas rencontré chez tous les parkinsoniens. Ces symptômes cardinaux sont associés à des symptômes non moteurs (troubles cognitifs, troubles du sommeil, dysfonctions autonomiques), qui sont souvent des signes avant-coureurs de la pathologie et apparaissent bien avant les symptômes moteurs.

La pathologie se classe en cinq stades, selon l'échelle établie en 1967 par Hoehn et Yahr (**Hoehn et Yahr, 1967**).

- Stade I : Symptômes unilatéraux.
- Stade II : Symptômes bilatéraux sans perte d'équilibre.
- Stade III : S'ajoutent les pertes d'équilibre.
- Stade IV : Symptômes invalidants sur le plan fonctionnel.
- Stade V : Symptômes confinant la personne à un état de dépendance.

Les traitements existant à ce jour sont symptomatiques, de types pharmacologiques ou neurochirurgicaux. Le traitement symptomatique pharmacologique de référence est le précurseur de la dopamine, la L-dopa (**L-3,4-dihydroxyphénylalanine**). Ce traitement réduit significativement les troubles moteurs tels que la bradykinésie et l'hypokinésie, mais il entraîne l'apparition de mouvements anormaux involontaires, appelés dyskinésies, chez la majorité des

patients. Malheureusement, il n'existe actuellement pas de traitement capable de réduire ou ralentir le processus de dégénérescence dans la maladie de Parkinson.

### 2.2. Anatomopathologie

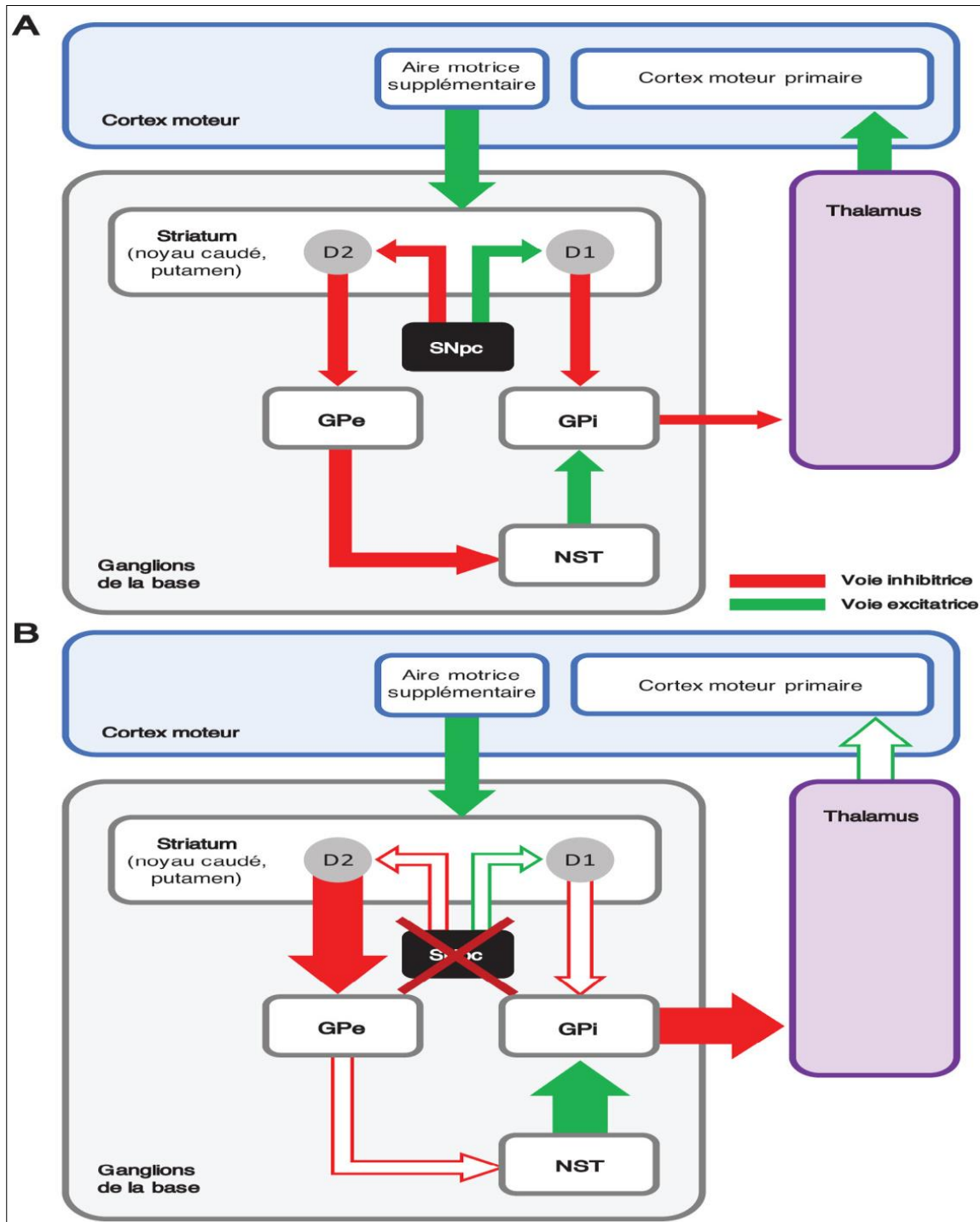
Au point de vue anatomopathologique, la maladie de Parkinson est caractérisée par :

- une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta (SNpc) qui innervent le striatum ;
- la présence de corps de Lewy, inclusions intra neuronales de protéines ubiquitinylées ;

#### ➤ Atteinte du système dopaminergique dans la maladie de Parkinson

Dans la maladie de Parkinson, les symptômes moteurs sont provoqués par une altération de la voie des ganglions de la base. En effet, dans la maladie de Parkinson, la synchronisation entre des populations de neurones épineux moyens (MSN) dans le striatum dorsal peut sous-tendre un dysfonctionnement striatal qui interfère avec la propagation correcte du signal dans les noyaux gris centraux. Lorsque les premiers symptômes apparaissent, la maladie est installée depuis déjà quelques années, en moyenne 5 à 10 ans, et le taux de dopamine est déjà diminué de 50 % dans le striatum.

L'atteinte progressive spécifique des neurones dopaminergiques de la SNpc induit une diminution de la libération de dopamine au niveau du striatum, diminuant ainsi la capacité des neurones striataux à inhiber le globus pallidus externe (GPe). L'activité tonique du GPe lui permet, lorsqu'il n'est pas inhibé, d'envoyer des décharges au noyau sous-thalamique (STN) de façon tonique. Dans la maladie de Parkinson, le STN est hyperactif, ne recevant plus une inhibition suffisante, et stimule de façon anarchique le globus pallidus interne (GPi) qui, en retour, va inhiber le thalamus, ce qui entraîne une diminution de l'excitation sur les neurones du cortex moteur entraînant un phénotype moteur hypokinétique (**Figure 1**).



**Figure 1.** Altération de la voie des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson.

A. Voie des ganglions de la base. B. Maladie de Parkinson. SNpc : substantia nigra pars compacta ; D1 : récepteurs D1 de la dopamine ; D2 : récepteurs D2 de la dopamine ; GPe : globus pallidus externe ; Gpi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique.

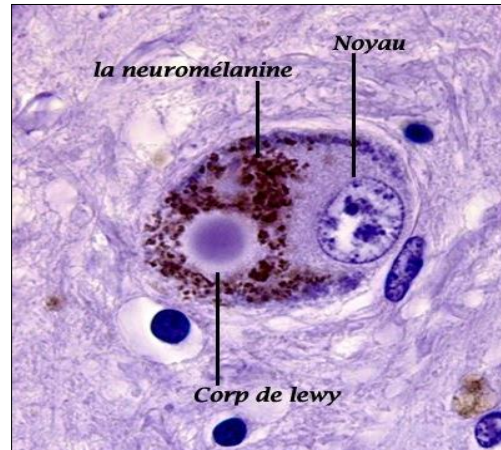
### ➤ Corps de Lewy

La caractéristique anatomopathologique principale est une accumulation intracytoplasmique de protéines ayant une conformation anormale. Ces agrégats éosinophiles, initialement décrits par Friedrich H. Lewy en 1912 et nommés par Konstantin Tretiakoff en 1919, prennent le nom de corps de Lewy dans le corps cellulaire, et le nom de neurites de Lewy dans les prolongements neuronaux. Ces corps de Lewy n'affectent pas seulement la population des neurones dopaminergiques et ils sont trouvés dans un grand nombre de populations neuronales à la fois périphériques et centrales (**Dickson, 2012**). Ces corps de Lewy sont donc des inclusions intra neuronales dont le composant protéique majoritaire est l' $\alpha$ -synucléine ( $\alpha$ -syn) (**Spillantini et al., 1997**) (**Figure 2**). Ils correspondent à des inclusions circulaires de 5 à 25  $\mu\text{m}$ , dans lesquelles il est possible de distinguer un centre éosinophile dense et une couronne pâle où l' $\alpha$ -synucléine est majoritairement située. Au début des années 1990, avant son

identification comme élément constituant des corps de Lewy, l' $\alpha$ -synucléine avait été décrite comme étant le précurseur d'un peptide trouvé dans la partie amyloïde des plaques séniles présentes chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

De manière identique à ce qu'ils avaient décrit au début des années 1990 pour la progression de la pathologie du peptide  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) et de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer, le laboratoire d'Heiko Braak a émis, en 2003, une hypothèse selon laquelle la progression de la synucléinopathie, mesurée par la distribution des corps de Lewy, aurait une évolution cohérente et prévisible chez les patients parkinsoniens. Toujours selon Braak et al., la pathologie suivrait une progression caudo-rostrale entre des régions connectées sur un plan anatomique.

Elle débiterait en effet dans les bulbes olfactifs ou le noyau dorsal du nerf vague (X) et n'atteindrait les neurones dopaminergiques du SNpc, qu'au stade 3 sur une échelle de 5 (**Braak et al., 2003**).



**Figure 2.** Corps de Lewy dans un neurone dopaminergique du locus niger dans un cerveau atteint la MP (Stevens *et* Lowe, 1997)

### 3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

La physiopathologie est l'étude des troubles du fonctionnement de l'organisme lorsqu'il est affecté par une maladie.

#### 3.1. Pathologie liée à la protéine $\alpha$ -synucléine

Bien que le rôle joué par l' $\alpha$ -synucléine fasse consensus vis-à-vis des mécanismes délétères sur la cellule engendrée par son agrégation, les mécanismes de neurodégénérescence mettent en évidence les mécanismes pathogéniques sous-jacents de la maladie de Parkinson avec :

- des altérations dans le système de dégradation des protéines et des organites ;
- un dysfonctionnement mitochondrial ;
- un trafic et un recyclage des vésicules et protéine synaptiques et endosomales perturbés.

Les protéines mal repliées ou endommagées ainsi que les organites dysfonctionnels doivent être dégradés ou relargués par les neurones pour que ceux-ci restent fonctionnels et sains. Ce travail est réalisé par deux systèmes de dégradation de la cellule que sont le protéasome et l'autophagie. Des mutations génétiques affectant les deux systèmes ont été impliquées dans la maladie de Parkinson. De plus, il est facile de connecter ce type de dysfonctionnement de la dégradation à la pathologie liée à l' $\alpha$ -synucléine. En effet, un dysfonctionnement lysosomal favoriserait accumulation de l' $\alpha$ -synucléine qui, à son tour, pourrait aggraver le dysfonctionnement du lysosome en un cercle vicieux.

Les mitochondries et la phosphorylation oxydative :

- ✓ Processus permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP grâce à l'énergie libérée par l'oxydation de donneurs d'électrons par la chaîne respiratoire
- ✓ Sont essentielles pour la survie neuronale.

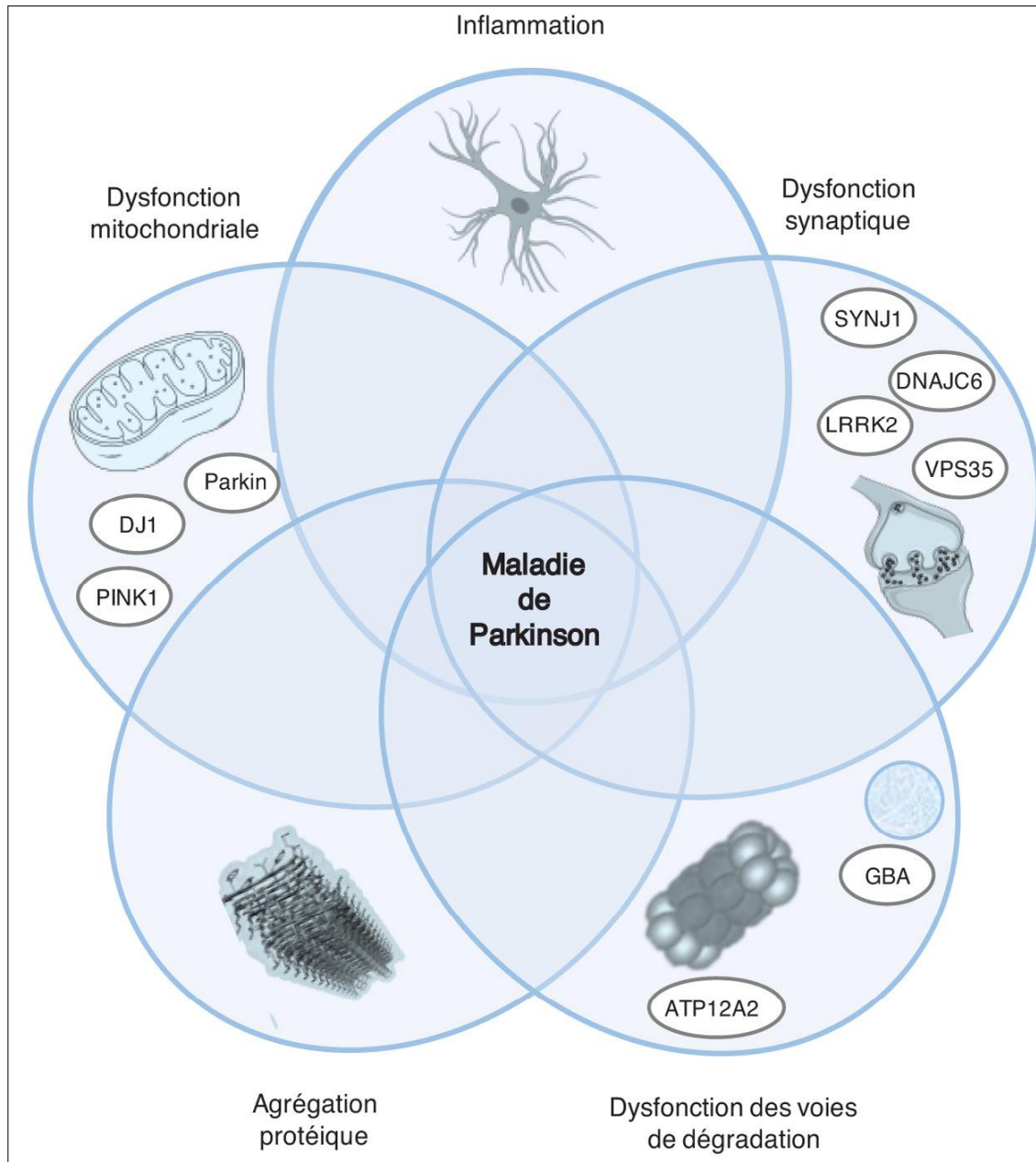


En raison de la bioénergétique exigée liée à l'activité neuronale, les mitochondries dans les neuronales semblent fonctionner à flux tendu au niveau de leur capacité la plupart du temps, laissant peu de place pour un surplus d'activité ou l'apparition de dysfonctionnement. Plusieurs observations suggèrent que l'atteinte mitochondriale, modélisée par l'exposition à des toxines environnementales, des mutations génétiques ou liée à l'âge, pousse les neurones sur une « ligne de crête » bioénergétique qui mène à la mort du neurone.

Prises ensemble, ces observations soutiennent la vue que les altérations des fonctions de dégradation cellulaire et de la fonction mitochondriale sont des composantes essentielles à la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Que ces différents mécanismes puissent coopérer mutuellement dans l'initiation de la mort neuronale est aussi à envisager. Les principales dysfonctions cellulaires observées dans la maladie de Parkinson sont résumées dans le schéma récapitulatif (**Figure 3**).

### **3.2. Vulnérabilité sélective des neurones dopaminergiques**

Une autre hypothèse à considérer dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson peut être expliquée par des phénotypes intrinsèques aux neurones touchés décrits sous le terme de vulnérabilité sélective. Seul un petit sous-ensemble de neurones dans le cerveau dégénère dans la maladie de Parkinson ou montre d'autres signes de la pathologie. Pourtant, tous les neurones expriment l' $\alpha$ -synucléine, dépendent des mitochondries et de systèmes de dégradation des protéines efficaces. Dans la population de neurones à risque, certains traits inhabituels suivants sont partagés : des axones longs et très ramifiés avec la présence de nombreux sites de libération vésiculaires enrichis d' $\alpha$ -synucléine ; une activité autonome rythmique qui déclenche une élévation prononcée en concentration cytosolique de  $Ca^{2+}$  ; un haut niveau basal de stress oxydatif mitochondrial. La présence de neuromélanine est également une caractéristique à ces neurones. La neuromélanine est un pigment sombre et insoluble qui forme des granules dans plusieurs types de neurones du système nerveux central ; il est particulièrement concentré dans les neurones dopaminergiques de la substance noire et dans les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, et il s'accumule au cours du vieillissement. Plusieurs études ont suggéré qu'il puisse avoir un effet toxique sur les neurones dopaminergiques (inhibition de la dégradation des protéines, catalyseur de la libération des radicaux libres à l'oxygène, liaison à l' $\alpha$ -synucléine).



**Figure 3.** Physiopathologie des mécanismes mis en jeu dans la maladie de Parkinson, mettant en évidence le rôle de gènes de la maladie de Parkinson monogénique et les formes sporadiques, ainsi que le gène GBA dans le contexte de la dégradation des protéines, de la fonction mitochondriale et de la fonction synaptique.

### 3.3. Mitochondrie comme moteur des processus inflammatoires

#### 3.3.1. Fonctionnement normal de la mitochondrie

Les mitochondries sont des organelles composées d'une membrane double qui comportent leur propre fragment d'ADN circulaire. La membrane externe de la mitochondrie régule le passage de métabolites et d'ions, notamment du  $\text{Ca}^{2+}$ , alors que la membrane interne forme des

invaginations permettant le maintien d'un gradient électrochimique résultant en un potentiel de membrane négatif chez les mitochondries saines (**Rimessi et al., 2016**). L'ADN double-brins présent dans celles-ci encode pour 13 sous-unités protéiques de la CTE, ainsi que 22 ARN de transport et 2 ARN ribosomiaux. La théorie de l'origine endosymbiotique de la mitochondrie, selon laquelle les mitochondries proviendraient de bactéries procaryotes ayant été intégrées dans des cellules hôtes ancêtres des eucaryotes, expliquerait la présence de matériel génétique spécifique à ces organelles.

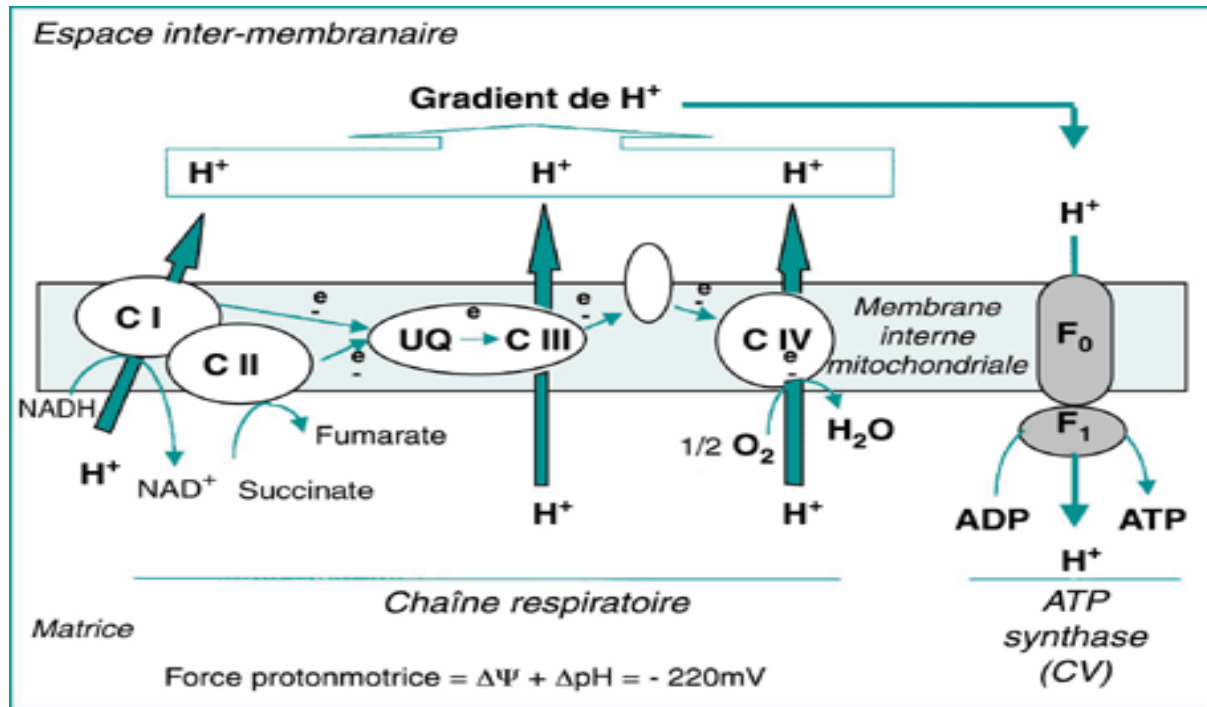
Les mitochondries sont des organelles dynamiques, en perpétuels cycles de fusion et de fission. Elles sont responsables de la production des réserves d'énergie de la cellule, sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP). Elles se retrouvent ainsi en grande quantité aux sites cellulaires ayant de grandes demandes énergétiques, notamment dans les neurones (**Seager et al., 2020**). La formation de l'ATP à partir de l'adénosine diphosphate (ADP) est réalisée sous l'effet de la CTE de la mitochondrie, par un processus nommé phosphorylation oxydative.

La CTE se subdivise en cinq différents complexes. La phosphorylation oxydative peut être effectuée par la séquence d'action des complexes I/III/IV, ou II/III/IV. Le complexe I est composé de l'enzyme NADH-ubiquinone oxydoréductase, permettant le transfert d'électrons des NADH de la matrice mitochondriale vers l'ubiquinone (**Zhao et al., 2019**). L'ubiquinone peut également être réduite par le complexe II, la succinate déshydrogénase, lors de l'oxydation du succinate en fumarate, dans le cadre du cycle de Krebs. Le complexe III assure le transfert de l'électron de la forme réduite de l'ubiquinone vers le cytochrome c. Ensuite le complexe IV, la cytochrome c oxydase, assure le transfert de l'électron du cytochrome c vers une molécule d'O<sub>2</sub>, résultant en la formation d'H<sub>2</sub>O (**Zhao et al., 2019**). Enfin, le complexe V, une ATP synthase, permet la dissipation du gradient de proton créé, en générant un mouvement de protons (H<sup>+</sup>) vers la matrice mitochondriale. Ce mouvement est effectué parallèlement à l'ajout d'un groupement phosphate aux molécules d'ADP, permettant la formation de l'ATP (**Nolfi-Donagan et al., 2020**). La **Figure 4** illustre un résumé des mécanismes impliqués dans la phosphorylation oxydative au site de la CTE.

### 3.3.2. Stress oxydatif

Bien que la fonction de la CTE de la mitochondrie soit essentielle pour la production d'une réserve d'énergie cellulaire sous la forme d'ATP, le processus de phosphorylation oxydative est tout de même associé à la production délétère de ROS. Ce sont principalement les complexes I, II et III qui sont associés à leur production, car les ROS résultent généralement de la fuite prématurée des électrons acheminés dans la CTE (**Nolfi-Donagan et al., 2020**). Les électrons

s'échappant de la CTE peuvent induire la réduction de l'oxygène en superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), qui peut être converti par la superoxyde dismutase pour former du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) (Nolfi-Donagan *et al.*, 2020). Des processus tels que la réaction de Fenton peuvent enfin transformer l' $H_2O_2$  en radicaux libres avec des grands potentiels d'oxydations, tel que l' $OH^{\bullet}$ . D'autres protéines mitochondriales peuvent générer des ROS et des RNS par leur activité oxydative (Checa et Aran, 2020).



**Figure 4.** Résumé de la fonction de la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie. (Perez-Pardo *et al.*, 2019)

Les cinq complexes composant la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie se situent dans la membrane interne de cette organelle, et effectuent la phosphorylation oxydative (OXPHOS), qui permet la génération de l'ATP. Force proton motrice,  $\Delta p$ ; acide  $\alpha$ -cétoglutarique,  $\alpha$ -KG; flavine adénine dinucléotide, FAD; glutaminase, GLS; carnitine O-palmitoyltransférase, CPT; carnitine-acylcarnitine translocase, CACT; protéine trifonctionnelle mitochondriale, MPT; cycle de Krebs (cycle de l'acide citrique), TCA; Coenzyme A, CoA (Lian *et al.*, 2019).

La présence de ROS dans les cellules n'est toutefois pas uniquement néfaste. En effet, celles-ci jouent un important rôle de second messenger dans de nombreux processus intracellulaires, tels que ceux liés à la régulation synaptique et à la formation de canaux et de

récepteurs. Par exemple, au niveau des neurones, des taux physiologiques de ROS permettent de renforcer leur polarisation, ce qui contribue à la plasticité synaptique (Zhao *et al.*, 2019). Les mitochondries, qui emploient environ 90 % de l'oxygène cellulaire, sont les organelles les plus impliquées dans la production de ces ROS. Leur quantité est, à l'état physiologique, tamponnée par les thiols intracellulaires, tels que le glutathion et la thiorédoxine (Checa *et Aran*, 2020).

En quantité excessive, les ROS sont en revanche associés à des modifications aberrantes et irréversibles de l'ADN, des lipides et des protéines. Il peut en résulter des dommages permanents aux mitochondries, associés à une baisse de l'efficacité de la production de l'ATP, et à la mort cellulaire (Zhao *et al.*, 2019). L'ADNmt, localisé à proximité de la membrane interne de la mitochondrie, et donc du site de production principal des ROS mitochondriaux, est particulièrement vulnérable au dommage engendré par les radicaux libres, qui peuvent mener à la baisse de son nombre de copies. Lorsque l'ADNmt est endommagé, la transcription des gènes y étant encodés est inhibée, pouvant à son tour nuire au renouvellement des protéines de la CTE et favoriser la production des ROS par celle-ci (Rimessi *et al.*, 2016).

### 3.3.3. Contribution aux processus inflammatoires

Les niveaux cellulaires de ROS sont impliqués dans la régulation d'une variété de processus immuns et inflammatoires. L'un de ces mécanismes est la régulation de la formation des phagocytes inflammatoires. Celui-ci prend place dans certaines cellules immunitaires ayant une activité phagocytaire, telles que les neutrophiles et les macrophages. Ce processus, faisant partie de l'immunité innée, s'active en réponse à la détection de pathogènes bactériens, et mène à une hausse rapide de la production de ROS par la NADPH oxydase, une enzyme membranaire. Ces ROS activent alors des protéases responsables de la dégradation des bactéries repérées. Les ROS générés vont également réguler la présentation des antigènes par ces cellules, ainsi que la production des cytokines pro-inflammatoires (Checa *et Aran*, 2020).

Ensuite, les ROS sécrétés par les mitochondries (MtROS) sont impliqués dans certains processus régulateurs de l'inflammation. Tout d'abord, la production de MtROS en réponse à une accumulation excessive de  $Ca^{2+}$  par les mitochondries favorise l'activation de la voie inflammatoire de NF- $\kappa$ B, ainsi que l'adhésion des leucocytes recrutés au site des cellules endothéliales lors de la réparation tissulaire (Hawkins *et al.*, 2007). Les MtROS contrôlent également la transcription et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-18 en régulant l'activité de NLRP3, impliqués dans l'activation de l'inflammasome. Ensuite, la présence de MtROS favorise la production de cytokines par les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) en réponse au LPS (Bulua *et al.*, 2011). Le mécanisme expliquant ce

phénomène fut étudié dans les macrophages, où l'exposition au LPS favorise le métabolisme de l'ATP par glycolyse plutôt que par phosphorylation oxydative, ainsi qu'une hausse des niveaux de succinate. L'oxydation du succinate au niveau de la mitochondrie et la hausse de leur potentiel de membrane mènent à une importante augmentation de la production des MtROS. Ceux-ci affectent l'expression génique vers un profil d'expression pro-inflammatoire (**Mills *et al.*, 2016**).

Il est également connu que l'activation des lymphocytes T mène à des modifications métaboliques associées à une contribution de la glycolyse plus importante que la phosphorylation oxydative. Les MtROS provenant du complexe III semblent être essentiels au cours de l'activation des lymphocytes CD4+. Ceux-ci altèrent également l'activation des lymphocytes B par la régulation de la synthèse de l'hème (**Angajala *et al.*, 2018**).

Un autre procédé par lequel les mitochondries peuvent mener à l'initiation d'une réponse inflammatoire est par le relâche de l'ADNmt. En effet, la dysfonction mitochondriale, ainsi que l'activation de certains médiateurs de l'apoptose, sont associées avec la libération du matériel génétique de la mitochondrie dans le cytosol, où celui-ci peut activer l'inflammasome dépendant de NLRP3 (**Angajala *et al.*, 2018**) ou la voie cGAS/STING, responsable de l'initiation de la production de la cytokine inflammatoire interféron (IFN)- $\beta$  (**White *et al.*, 2014**). Le récepteur TLR9 des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui reconnaît les segments d'ADN non méthylés, reconnaît l'ADN de bactéries et de virus, mais également l'ADNmt. Les TLR9 induisent la production des cytokines pro-inflammatoires par l'activation de NF- $\kappa$ B ou des IFN de type I dans les cellules dendritiques (DC) plasmacytoïdes (**Iwasaki *et al.*, 2020**).

De plus, les mitochondries sont une source importante de DAMPs, telles que l'ATP, le succinate, les cardiolipines, les peptides N-formyle et le facteur de transcription A (TFAM), pouvant être reconnus par les récepteurs de reconnaissance des pathogènes des cellules immunitaires et pouvant également induire l'activation de l'inflammasome (**Geto *et al.*, 2020**). L'existence de ces DAMPs est généralement expliquée par l'origine bactérienne des mitochondries. Par exemple, les cardiolipines, présentes à la membrane interne des mitochondries, sont susceptibles à l'oxydation par les MtROS qui permet leur relâche dans la circulation. Elles peuvent alors être reconnues par le récepteur TLR4, typiquement impliqués dans la reconnaissance de la toxine LPS des bactéries Gram-négatives (**Faas *et al.*, 2020**).

Certains mécanismes visent le maintien de l'équilibre lors d'une hausse de l'expression des ROS. Les MtROS peuvent stabiliser la protéine HIF1 $\alpha$ , sécrétée en état d'hypoxie, pour favoriser le métabolisme de l'ATP par glycolyse anaérobie, ce qui a pour effet de réduire la respiration oxydative de la mitochondrie et, donc, diminuer la production de MtROS

supplémentaires. HIF1 $\alpha$  favorise également la mitophagie. Les MtROS peuvent également activer l'autophagie par la voie de signalisation de AMPK (**Forrester *et al.*, 2018**). De plus, ils peuvent réguler l'ouverture des pores de transition des mitochondries, impliqués dans le maintien de l'homéostasie mitochondriale. Cela résulte en le relâche de davantage de ROS, pouvant mener à l'activation de la mitophagie agissant ainsi comme un signal d'auto élimination (**Zorov *et al.*, 2014**).

Ensuite, la fusion et la fission mitochondriales, qui régulent la fonction et l'élimination des mitochondries, sont également influencées par les MtROS. Les voies de signalisation activées par les MtROS pourraient en effet induire des modifications post-traductionnelles à l'enzyme Drp1, régulatrice de la fission mitochondriale, qui en favorisent l'activité. Cela aurait comme effet de faciliter la fission mitochondriale, elle-même un précurseur de la mitophagie. Parallèlement, les MtROS peuvent inactiver ROMO1, et ainsi prévenir l'activation de OPA1, qui favorise la fusion mitochondriale (**Forrester *et al.*, 2018**).

### 3.3.4. Régulation des mitochondries endommagées dans les pathologies humaines

Plusieurs infections mènent à la hausse des taux circulants d'ADNmt, ce qui a mené à l'hypothèse que la présence des DAMPs mitochondriaux sont un mécanisme de régulation de la réponse contre les pathogènes. Dans des conditions saines, la relâche de ces DAMPs peut en effet être régulée par l'induction de la mitophagie, qui permet l'élimination des mitochondries par les autophagosomes sans exposer le système immunitaire à ces DAMPs (**Faas *et al.*, 2020**). Ainsi, à l'état physiologique, deux types de mécanismes permettant le maintien de la qualité des mitochondries : les processus d'élimination des organelles et de ces composants endommagés, ainsi que la biogénèse mitochondriale. Pour maintenir un état d'équilibre, ces mécanismes opposés doivent s'effectuer au même rythme, permettant ainsi de maintenir un volume cellulaire constant de cette organelle (**Pickles *et al.*, 2018**).

Toutefois, dans les cas où l'inflammation induite par les mitochondries n'est pas correctement régulée, elle peut contribuer au tableau inflammatoire de plusieurs pathologies. Cela peut par exemple être le cas lors de dommages cellulaires graves, comme dans le cas des arrêts cardiaques ou de blessures majeures, notamment dans les cas de chocs septiques. Les processus inflammatoires découlant des mitochondries ont également été impliqués dans certaines maladies auto-immunes. Des dommages mitochondriaux ainsi que des taux anormalement élevés de ROS ont été identifiés chez les patients avec un diabète de type 1 et avec un lupus érythémateux, deux maladies dans lesquelles des lymphocytes T auto-réactifs sont anormalement activés. Une hausse des niveaux d'ADNmt circulant a été rapportée dans l'arthrite

rhumatoïde (**Faas *et al.*, 2020**). La dysfonction mitochondriale contribue également à la neuro-dégénération dans la SEP. La présence d'auto-antigènes dirigés contre les mitochondries est également un marqueur rapporté dans certaines de ces maladies où ils semblent jouer un rôle essentiel au développement de la pathologie. Ces anticorps anti-mitochondries (MMI) ont été catégorisés en neuf sous-types (M-1 à M-9) selon leur cible moléculaire (**Becker *et al.*, 2019**).

Le rôle attribué à ces anticorps est le mieux caractérisé dans la cholangite biliaire primitive (CBP), une maladie auto-immune menant à la destruction des cellules du foie en réponse à des antigènes mitochondriaux. On rapporte alors des AMA dans 90 à 95 % des individus affectés, et certains sous-types rapportés semblent spécifiques à cette pathologie. Toutefois, le mécanisme expliquant la spécificité de l'atteinte auto-immune au foie dans la CBP reste jusqu'à présent incomprise, démontrant que l'impact exact de ces AMA n'est pas encore modélisé (**Lieo *et al.*, 2017**).

### 3.3.5. Cas de la maladie de Parkinson

Étant donné l'association entre la MP et certains gènes régulateurs de la mitophagie, l'impact de la perte de l'efficacité de ce processus est d'un intérêt particulier lors de l'étude de cette pathologie. En effet, PINK1 recrute normalement Parkine à la surface des mitochondries endommagées dans le but d'induire la mitophagie. Or, ce processus est prévenu dans les formes familiales récessives de MP caractérisées par la perte de fonction d'un des gènes encodant ces protéines. On identifie, dans les patients avec MP due à des mutations de PINK1/Parkine, des taux anormalement élevés d'ADNmt circulant, même lorsque comparé à des patients avec MP idiopathique, témoignant de cette anomalie (**Borsche *et al.*, 2020**).

L'importance de la dysfonction mitochondriale dans l'étiologie des forme familiale PINK1/Parkine de Parkinson est supportée par les modèles animaux la reproduisant. En effet, les modèles murins de double inactivation de Pink1 (Pink1<sup>-/-</sup>) et de PRKN (Prkn<sup>-/-</sup>) ne présentent pas de phénotype de MP, ni même une hausse de cytokines inflammatoires circulantes. Toutefois, un profil inflammatoire, se présentant entre autres par la hausse des taux sériques d'IL-6 et d'IFN $\beta$ , apparaît en présence d'un stress mitochondrial induit par un exercice exhaustif. Le croisement de souris Prkn<sup>-/-</sup> avec des souris mutator, qui accumulent des mutations de l'ADNmt, permettent de répliquer cette inflammation et d'induire l'apparition de symptômes moteurs médiés par la perte de ND de la SN. Ces deux phénotypes sont également dépendant de l'activité de STING, une protéine activée par la présence d'ADN double-brins dans le sérum (**Sliter *et al.*, 2018**).



Dans les souris *Pink1*<sup>-/-</sup>, l'induction d'une infection intestinale par certaines bactéries Gram-négatives mène à l'apparition de déficits moteurs secondaires à la perte de ND de la SN, ainsi qu'au développement de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> spécifiques à la mitochondrie, retrouvés en périphérie et dans le cerveau des animaux. La présence de ces lymphocytes T cytotoxiques suggère ainsi une implication d'une réponse auto-immune contre la mitochondrie dans l'apparition de ces symptômes. Il est suggéré que l'exposition du système immunitaire à ces antigènes mitochondriaux dépendent de la voie de la MitAP, qui est inhibée par *Pink1*/*Parkine* (**Matheoud *et al.*, 2019**). Ces résultats suggèrent l'existence d'une auto-immunité dirigée contre la mitochondrie dans la MP.

Des résultats *in vivo* et *in vitro* ont également récemment démontré qu'une forte réponse inflammatoire, induite par traitement au LPS ou au TNF, pouvait induire une baisse temporaire de l'expression de *PRKN*, suggérant que l'inflammation chronique présente dans les patients atteints de MP pourrait reproduire une perte de fonction de ce gène (**Tran *et al.*, 2019**). Des biopsies digestives, cutanées et de glettes salivaires pour essayer de mettre au point des marqueurs périphériques de la maladie de Parkinson afin de confirmer le diagnostic de la maladie (**Couloume *et al.*, 2018**).

### 3.4. Pathogénicité sur le plan immunitaire

#### 3.4.1. Activation de l'immunité Inné

Le déclenchement de mécanismes immunitaires innés apparaît comme un élément crucial des principales maladies neurodégénératives, la microglie et d'autres types de cellules du cerveau peuvent être activés dans un premier temps en réponse à des protéines mal repliées ou localisés de manière aberrante, l'activation de microglie dans la maladie de parkinson se fait par l'agrégation anormal de l'alpha-synucléine à l'intérieure des neurones dopaminergiques, ou l'accumulation de l'amyloïde- $\beta$  dans l'espace extracellulaire du tissu dans le cas de l'Alzheimer (**Heneka *et al.*, 2014**).

La microglie apparaît comme une composante essentielle du système immunitaire innée du cerveau et l'une des cellules importantes des principales maladies neurodégénératives, elles dérivent de précurseurs qui expriment la stimulation des colonies de macrophages (**Heneka *et al.*, 2014**).

La microglie et d'autres types de cellules du cerveau peuvent être activés en réponse à des protéines mal repliées et agrèges ou des acides nucléiques localisés de manière aberrante, cela détourne cette cellule de ses fonctions physiologiques et conduit à la libération soutenue de

médiateurs pro-inflammatoires, en particulier l'inflammasome NLRP3 activé ; par des protéines hôtes anormales « l'alpha-synucléine » (Wang *et al.*, 2020).

Pendant des décennies, le cerveau a été considéré comme un organe immunitaire privilégié, où l'inflammation ne peut se produire que par une infection directe ou après la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'infiltration ultérieure de cellules immunitaires périphériques, ce dernier possède son propre système de défense qui peut intervenir rapidement dans les infections systémiques mineures grâce à différents types de cellules cérébrales qui expriment des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) spécialisés qui peuvent déclencher des voies de signalisation inflammatoires, ces PRR peuvent reconnaître des molécules microbiennes appelées motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et il s'accumule généralement dans les tissus infectés (Heneka *et al.*, 2014).

L'une des découvertes les plus remarquables concernant le mécanisme d'activation des cellules microgliales dans la MP a été celle révélant les propriétés structurelles des assemblages ou agrégats d' $\alpha$ Syn capables d'agir comme de véritables motifs moléculaires, ces motifs sont reconnus par les cellules de l'immunité innée, et donc les cellules microgliales, grâce à des récepteurs de reconnaissance de ces motifs moléculaires PRR, tels que les récepteurs Toll-like (TLRs).

En effet, ces découvertes ont permis de mieux comprendre les propriétés pro inflammatoires des agrégats d' $\alpha$ Syn et notamment leur capacité à stimuler dans les cellules microgliales la production de cytokines (TNF $\alpha$ , IL6, IL1b). Par ailleurs, il semblerait que la capacité pro inflammatoire des assemblages d' $\alpha$ Syn augmente à mesure que leur solubilité diminue, ainsi, les formes fibrillaires induisent une plus forte production de TNF $\alpha$  et d'IL1b que les formes oligomériques, les autres faits récents liés à la fonction de l'agrégat  $\alpha$ Syn induit la production d'IL1b dans les cellules microgliales, c'est la preuve de leur donner une neurotoxicité rôle important de l'inflammasome de type NLRP3 de la famille des récepteurs NOD-like incluant le domaine pyrine 03 avec ces mécanismes.

l'inflammasome est complexe Protéines oligomères impliquées dans l'immunité innée Favorise l'activation par divers signaux inflammatoires maturation des cytokines inflammatoires IL1b et IL18 clivage par activation de la caspase1, dans le cerveau patients atteints de la maladie de Parkinson l'activation de la microglie NLRP3 a été documenté par ailleurs, l'administration orale d'un inhibiteur du NLRP3 (MCC950, composé diarylsulfonyluré) réduit considérablement la dégénérescence dopaminergique et l'accumulation nigrale d' $\alpha$ Syn agrégée dans ces modèles suggérant que l'activation du NLRP3 microgliale pourrait affecter des affections neurologiques comme la

sclérose en plaques dans lesquelles un dérèglement primitif du système immunitaire est causal (**Wang et al., 2020**).

Comme la microglie représente le principal type de cellule immunologiquement active dans le cerveau, il convient de noter que d'autres types de cellules du cerveau notamment les astrocytes, les cellules endothéliales expriment également des récepteurs de l'immunité innée et peuvent être activés par ceux-ci (**Heneka et al., 2014**).

En outre, il est prouvé que des ligands PRR dérivés de l'hôte appelés modèles moléculaires associés au danger (DAMP) peuvent être trouvés dans les cerveaux malades sous la forme de protéines mal repliées, ou de peptides agrégées, ces DAMP peuvent servir directement à déclencher une neuroinflammation dans différents types de cellules cérébrales, récemment les chercheurs ont montré que l' $\alpha$ -synucléine extracellulaire peut agir comme un DAMP pour la microglie dans la maladie de Parkinson (**Heneka et al., 2014**).

Cependant, il a été démontré que l'activation des microglies avant même l'apparition de tout symptôme (**Wang et al., 2020**). Elles sont recrutées soit directement par les molécules de danger (DAMP) elles-mêmes, soit par des chimiokines libérées par les autres cellules neuronales alertées du danger (**Wang et al., 2015**). Dans un cerveau sain, la microglie forme un réseau presque uniformément réparti commun aux macrophages résidents, sont en contact étroit avec les dendrites et les synapses des neurones voisins. Cette cellule joue un rôle essentiel dans l'élimination des débris accumulés dans le cerveau maintien de l'homéostasie tissulaire (**Heneka et al., 2014**).

Plusieurs protéines endogènes comme l'amyloïde- $\beta$  et l' $\alpha$ -synucléine peuvent se lier aux récepteurs qui sont exprimés à la surface de la microglie de reconnaissance des formes (PRR) tels que les récepteurs Toll-like- (TLR2), TLR4, TLR6, CD33, CD36 qui sont exprimés à la surface de la microglie, ce qui favorise leur activation en fonction de la force de la signalisation et répondre en renforçant l'élimination du stimulant ou en sécrétant des médiateurs inflammatoires (**Heneka et al., 2014**).

### ➤ La signalisation par la voie NLRP3

NLRP3 est une protéine de 115 kDa constituée d'un domaine LRR (leucine-rich repeat C-terminal) avec domaine N-terminal effecteur PYD (pyrin domain) capable de recruter l'adaptateur ASC, de nombreux motifs moléculaires les PAMP pour pathogène ou les DAMP molécule associé au danger qui sont associés aux réponses pathologiques de la cellule et activent

le NLRP3, on peut citer par exemple, des agrégats protéiques comme l' $\alpha$ -synucléine, des cristaux de cholestérol, d'urate de sodium (**Gros Lambert et Py, 2018**).

La réponse immunitaire innée protège l'organisme par la détection rapide des agents pathogènes et des lésions grâce à des récepteurs spécialisés comme NLRP3, ce dernier assemble un inflammasome qui est un complexe cytosolique de signalisation qui active la caspase-1 et contrôle la libération de cytokines et de facteurs inflammatoires produits dans le cytosol comme les interleukines  $1\beta$ , les pathologies inflammatoires associées à NLRP3 dont la goutte, la MP, l'Alzheimer, révèlent la nécessité d'un contrôle étroit de son activité (**Gros Lambert et Py, 2018**).

Dans les microglies, l'assemblage de l'inflammasome NLRP3 nécessite deux signaux, le premier signale dits le priming ou amorçage, et le deuxième c'est le signal d'activation.

Les signaux de priming peuvent être des cytokines ou des PAMP/DAMP qui sont reconnus par des récepteurs TLR qui initient la transcription de nombreux gènes grâce à NF- $\kappa$ B pour « nuclear factor-kappa B » qui est une protéine de la superfamille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire (**Gros Lambert et Py, 2018**).

Le premier signal, le priming de NLRP3 se produit à la suite de l'activation par leurs ligands (DAMPs/PAMPs) de récepteurs TLR, plusieurs voies de priming sont activées successivement lors de l'engagement des TLR (**Figure .5**).

Ce priming nommé transcriptionnel, il commence son activité plusieurs heures après l'engagement des récepteurs, puis il active le facteur NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) pour l'expression de NLRP3 fortement augmentée, suffit à se substituer au ce priming, donc, il a été suggéré que le niveau basal de NLRP3 serait insuffisant pour l'assemblage de l'inflammasome et que le priming reposerait alors sur l'augmentation de son expression, ce signal transcriptionnel est nécessaire pour l'expression de certains substrats de l'inflammasome comme la pro-IL- $1\beta$  et IL-18 (**Gros Lambert et Py, 2018**).

Le deuxième signal d'activation, l' $\alpha$ -synucléine déclenche l'assemblage du NLRP3 inflammasome et l'activation de la caspase-1 par la suite la caspase-1 activée clive pro-IL- $1\beta$  et pro-IL-18, la caspase-1 activée clive également la GSDMD en sa forme bioactive la GSDMDNterm, puis la GSDMDNterm s'insère dans la membrane cellulaire et forme des pores, cela affecte la courbure de la membrane et provoquant la formation de MVs et le bourgeonnement des exosomes vers l'extérieur, les MVs recrutent les IL- $1\beta$  et IL-18 matures, les emballent et transportent leur contenu directement vers la membrane pour libérer les exosomes, les cytokines inflammatoires médiées par les exosomes, ainsi que la transmission et la libération de l' $\alpha$ -synucléine, induisent alors une neuroinflammation et une dégénérescence des

neurones dopaminergique ,en retour, les neurones dégénérés libèrent de l' $\alpha$ -synucléine qui stimule à nouveau la microglie (Si *et al.*, 2021).

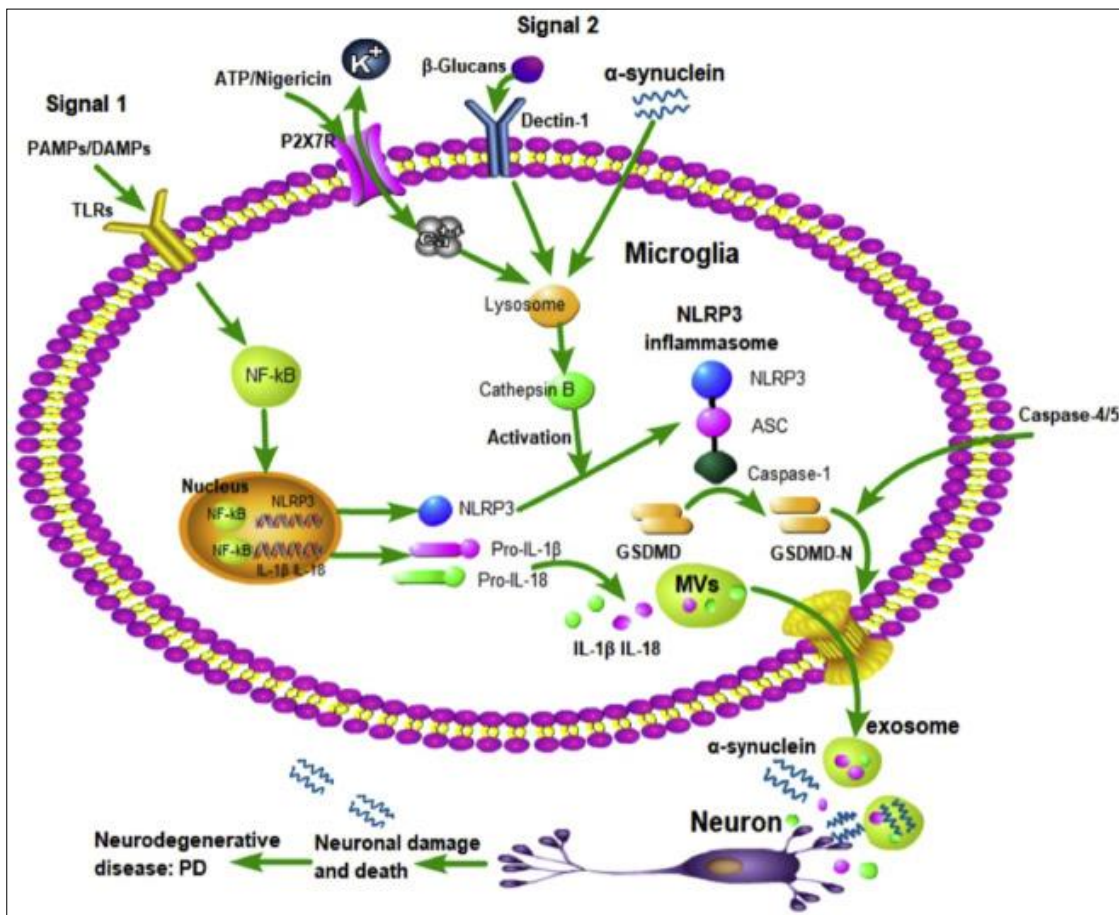


Figure .5 Modèle proposé de la sécrétion d'exosomes dépendante du NLRP3 inflammasome microgliale et de la transmission de l' $\alpha$ -synucléine exosomale (Si *et al.*, 2021).

L'assemblage de l'inflammasome NLRP3 est donc finement contrôlé par la coordination des étapes de priming et d'activation, ce processus et ces voies de signalisation qui contrôlent son assemblage restent cependant insuffisamment comprises (Gros Lambert et Py, 2018 ; Si *et al.*, 2021).

### 3.4.2. L'activation de l'immunité adaptative

Si les cellules microgliales représentent de toute évidence un acteur cellulaire majeur dans l'orchestration des processus neuro-inflammatoires dans la MP, elles ne sont pas les seules cellules immunitaires à participer et à réguler ces réponses neuro-immunes pathologiques, en effet, à l'instar des réactions inflammatoires périphériques, nous savons aujourd'hui que des mécanismes immunitaires adaptatifs, impliquant des cellules T et B, sont également à l'œuvre dans cette maladie. Ainsi, notre équipe a montré une infiltration de cellules T CD4+ (T

auxiliaires) et CD8<sup>+</sup> (T cytotoxiques) dans la substance noire des patients parkinsoniens ,ces processus d'infiltration de cellules T sont également observés dans plusieurs modèles de MP chez la souris et participent à la dégénérescence neuronale, cette réponse immune adaptative au niveau central est reflétée d'une certaine façon en périphérie par des modifications du compartiment lymphocytaire circulant chez les patients, en effet, une étude récente montre une réduction globale des cellules T CD4<sup>+</sup> chez les sujets parkinsoniens qui serait due à une diminution des populations Th2 (qui sécrètent les cytokines anti-inflammatoires IL-4, IL-5 et IL-13) et T régulatrice (population immunorégulatrice des cellules T effectrices et pathogéniques), par ailleurs, les cellules T CD4<sup>+</sup> des patients parkinsoniens montrent sous activation, une plus forte propension à se différencier en population Th1 produisant les cytokines pro-inflammatoires IFN-g et TNF-a, dans la continuité de ces observations, qui en l'état restent descriptives, une découverte majeure a toutefois grandement contribué à établir un lien physiopathologique avec ces mécanismes immuns adaptatifs ,l'identification de variants géniques associés à la maladie dans le gène HLADR (acronyme de Human Leucocyte Antigène - DR isotype; une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type 2), le complexe majeur d'histocompatibilité de type 2, exprimé en surface des cellules présentatrices d'antigène, est indispensable à la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4 naïfs afin d'assurer leur différenciation en cellules auxiliaires effectrices (Th1, Th2) (Tian *et al.*, 2022).

### 3.4.3. Rôle immunologique de la dopamine

Les neurotransmetteurs, en particulier la dopamine, assurent non seulement la communication neuronale, mais aussi la diaphonie entre les systèmes nerveux et immunitaire ,la dopamine est produite dans le système nerveux périphérique et central, et est généralement associée à un comportement motivé par la récompense dans le cerveau ,les tissus lymphoïdes peuvent être innervés par des neurones dopaminergiques, nombreux types de cellules immunitaires (lymphocytes T et B, cellules dendritiques, monocytes/macrophages, neutrophiles et cellules tueuses naturelles) répondent à la dopamine par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques exprimés dans les systèmes immunitaires innés et adaptatifs , ces récepteurs présentent des affinités distinctes pour la dopamine , par conséquent, ce neurotransmetteur joue des rôles immunomodulateurs complexes, en fonction de sa concentration du sous-type de récepteur et de la cellule immunitaire cible, l'hypoactivité dopaminergique centrale a été associée à un risque accru d'inflammation , il a été démontré que l'inhibition dopaminergique de la fonction immunosuppressive Treg en réponse à la dopamine endogène ou exogène et se produit

par l'activation des récepteurs dopaminergiques de type D1 qui activent l'adénylate cyclase et favorisant ainsi la prolifération incontrôlée des cellules T effectrices (**Pajares *et al.*, 2020a**).

De plus, la dopamine peut conduire de manière différentielle la différenciation des cellules T CD4+ en phénotypes inflammatoires Th1 ou Th17, selon le contexte, ce qui pourrait représenter une force motrice au cours de l'auto-immunité, de son côté, la dopamine peut limiter les processus inflammatoires en exerçant un effet inhibiteur sur l'inflammasome NLRP3, Ainsi le récepteur D2 de la dopamine inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les astrocytes par un mécanisme dépendant de la  $\beta$ -arrestine2, il est intéressant de noter que les cellules immunitaires, telles que les cellules présentatrices d'antigènes (CD cellules dendritiques, monocytes) peuvent produire elles-mêmes de la dopamine et répondre de manière autocrine à la dopamine ou la libérer pour moduler les cellules immunitaires voisines, la dopamine stockée dans les cellules dendritiques dérivées de monocytes humains peut être libérée dans la synapse immunologique après une interaction antigène-cellule T, et favorise la différenciation des cellules T vers le phénotype fonctionnel Th2 anti-inflammatoire, en accord avec l'activité dopaminergique réduite dans la MP (**Pajares *et al.*, 2020a**).

Bien que le rôle de la dopamine dans l'inflammation systémique soit largement reconnu, ce n'est que récemment qu'il a été démontré que la dopamine inhibe l'activation du NF- $\kappa$ B médiée par TRAF6 et l'inflammation via le récepteur D5 de la dopamine dans les macrophages ; Dans une autre étude récente, il a été signalé que la signalisation du récepteur D2 de la dopamine spécifique aux myéloïdes contrôle l'inflammation dans la pancréatite aiguë inhibant la polarisation des macrophages M1, ce neurotransmetteur peut également être produite par les neurones du système entérique et les niveaux de dopamine périphérique peuvent donc être influencés par le microbiote intestinal, il est possible de penser que des altérations du microbiote intestinal ou de l'agrégation d' $\alpha$ -Syn entraînent des perturbations du système entérique, modifiant la perméabilité de l'intestin et conduisant à une inflammation intestinale précoce, en outre, les changements locaux dans l'activité des neurones dopaminergiques entériques affectent le système nerveux autonome et avec les altérations d'autres neurotransmetteurs catécholaminergiques, peuvent conduire à certaines dysautonomies de la MP, y compris des anomalies neurocardiologiques et autres anomalies non motrices (**Pajares *et al.*, 2020b**).

#### 4. Traitement

A l'heure actuelle, et comme dans beaucoup d'autres pathologies neurodégénératives, il n'existe pas de traitement curatif, ni même préventif de la maladie. Les traitements proposés aux patients atteints de la maladie de Parkinson visent essentiellement à diminuer les symptômes de

la maladie en palliant le déficit de dopamine. Ces traitements symptomatiques peuvent être médicaux ou chirurgicaux

### 4.1. Traitement médical

Les traitements médicaux peuvent agir sur 3 approches pour suppléer le déficit de dopamine :

- Favoriser la production de dopamine par les neurones dopaminergiques restant par l'apport exogène de L-DOPA
- Stimuler les récepteurs dopaminergiques par des agonistes dopaminergiques
- Réduire le catabolisme de la dopamine à l'aide d'inhibiteurs enzymatiques

#### 4.1.1. Levodopa (L-DOPA)

La dopamine ne peut pas être directement utilisée en tant que traitement car elle ne passe pas la BHE et ne peut ainsi pas atteindre les récepteurs dopaminergiques au niveau cérébral. De plus, ses effets secondaires sont trop importants pour en faire un traitement au long cours chez les patients (nausées, vomissements, hypotension orthostatique). C'est dans les années 1960, avec la découverte de la L-DOPA que le traitement de la maladie de Parkinson a pris un tournant majeur. Une administration par voie orale permettait de réduire de manière significative les symptômes de la maladie à court et long terme. La L-DOPA est le précurseur de la dopamine capable de traverser la BHE. Une fois présente au niveau cérébral, la L-DOPA est captée par les neurones dopaminergiques restants ou elle est transformée en dopamine par décarboxylation via la DDC afin d'être libérée dans la fente synaptique, stimulant ainsi les récepteurs dopaminergiques. La L-DOPA est systématiquement associée à un inhibiteur de la DDC (Benserazide ou Carbidopa) qui ne franchit pas la BHE, et permet d'éviter la décarboxylation périphérique de la molécule (**Dutton *et al.*, 1993 ; Tambasco *et al.*, 2018**). La réduction de la métabolisation périphérique de la molécule en dopamine, diminue ainsi ses effets secondaires. Cela permet aussi d'améliorer le passage de la BHE par la L-DOPA réduisant ainsi la dose requise pour un même effet. Au fur et à mesure du traitement, les effets bénéfiques de la L-DOPA diminuent et de plus en plus d'effets secondaires apparaissent tels que des fluctuations motrices, ou des dyskinésies (**Nagatsua *et Sawadab*, 2009**).

#### 4.1.2. Agonistes dopaminergiques

Ce sont des analogues structuraux de la dopamine qui agissent sur ses récepteurs centraux ou périphériques. Néanmoins, l'effet de ces traitements est moins important que celui de la LDOPA et provoque plus fréquemment des effets secondaires en raison de la stimulation directe



des récepteurs dopaminergiques périphériques. Ils se subdivisent en 2 groupes : les agonistes dopaminergiques ergotes, dont la structure chimique dérive des alcaloïdes de l'ergot de seigle (Bromocriptine, Lisuride, Pergolide,...), et les non ergotes (Amantadine, Apomorphine,

Piribedil, Ropinirole...). Toutes ces molécules ont la particularité d'être des agonistes des récepteurs D2, certaines ayant une action supplémentaire sur D1, qu'elle soit agoniste ou antagoniste. Ces traitements peuvent être prescrits au début de la maladie mais leur dosage doit être limité afin d'éviter les effets secondaires périphériques de la dopamine. Ils peuvent aussi être associés à la L-DOPA afin de compléter son activité.

### 4.1.3. Inhibiteur du catabolisme de la dopamine

Les inhibiteurs de la dégradation enzymatique de la dopamine peuvent aider à prolonger l'effet thérapeutique de la L-DOPA. Ainsi les inhibiteurs de la COMT (Entacapone) ou de la MAO-B (Selegiline, Rasagiline) peuvent être prescrits en association à la L-DOPA.

### 4.1. 4. Autres traitements : les antis cholinergiques

L'anticholinergique étaient auparavant prescrits pour permettre de réduire l'hyperactivité cholinergique striatale, consécutive à la perte de l'influence dopaminergique inhibitrice sur ces neurones. Ils étaient alors utilisés pour diminuer certains types de tremblements liés à la maladie au prix d'effets secondaires importants (constipation, rétention urinaire, glaucome, sécheresse buccale, ...). Depuis la découverte de la L-DOPA ils sont largement moins prescrits mais peuvent garder une indication en association avec la L-DOPA dans les formes où les tremblements sont prédominants

## 4. 2. Traitement chirurgical

La perte des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson entraîne une hyperactivité des neurones glutaminergiques du noyau sous-thalamique (**Bergman *et al*, 1994 ; Kreiss *et al.*, 1997**). Il a donc été suggéré que l'inhibition de cette hyperactivité neuronale pouvait être un traitement efficace sur les symptômes de la maladie. La stimulation à haute fréquence de ces noyaux provoque un blocage de leur activité électrique diminuant ainsi les symptômes moteurs de la maladie (**Benazzouz *et al.*, 1993 ; Limousin *et al*, 1998**).

Celle-ci s'effectue grâce à des électrodes implantées chirurgicalement dans les noyaux sous thalamiques et sont connectées à un stimulateur placé sous la clavicule permettant de régler l'intensité de cette stimulation. L'inhibition de l'hyperactivité du noyau sous-thalamique permet une levée du tonus inhibiteur exercé sur le thalamus provoquant ainsi une activation des aires motrices corticales à l'origine du mouvement.

### 5. Conclusion

L'inflammation chronique dans le cerveau peut contribuer à la progression de la maladie de Parkinson en provoquant un stress oxydatif, en perturbant la fonction mitochondriale (les "centrales énergétiques" des cellules) et en favorisant la mort des neurones. De plus, certaines protéines anormales, telles que l'alpha-synucléine, qui s'accumulent dans les neurones de Parkinson, peuvent également déclencher une réponse immunitaire et une inflammation.

La compréhension du rôle de l'immunité dans la maladie de Parkinson a ouvert de nouvelles perspectives de recherche et de traitement. Des études sont en cours pour développer des stratégies thérapeutiques visant à moduler le système immunitaire et à réduire l'inflammation dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Parkinson. Des approches telles que l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires, de thérapies géniques et de techniques de stimulation cérébrale profonde sont actuellement étudiées.

Il est important de noter que le lien entre l'immunité et la maladie de Parkinson est encore en cours d'exploration et que de nombreuses questions restent sans réponse. Cependant, il est de plus en plus évident que l'immunité joue un rôle crucial dans la pathogenèse et la progression de cette maladie neurodégénérative, ouvrant ainsi de nouvelles pistes pour le développement de thérapies innovantes.

**Résumé**

Le rôle de l'immunité dans la maladie de Parkinson est de plus en plus reconnu. Alors que la maladie était traditionnellement considérée comme une affection neurodégénérative purement liée à la perte de cellules dopaminergiques dans le cerveau, on sait maintenant qu'elle est également associée à une composante inflammatoire. Dans la maladie de Parkinson, le système immunitaire présente une dysrégulation, ce qui entraîne une activation chronique et anormale de la réponse inflammatoire dans le cerveau. Des cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et les cellules microgliales, qui sont responsables de la réponse inflammatoire, sont présentes dans les zones cérébrales touchées par la maladie. L'inflammation chronique dans le cerveau favorise le stress oxydatif, perturbe la fonction mitochondriale et peut aggraver les lésions neuronales. Ainsi, l'immunité joue un rôle clé dans la progression de la maladie de Parkinson. Ces découvertes ont ouvert de nouvelles perspectives de recherche et de traitement. Les scientifiques explorent des stratégies thérapeutiques visant à moduler le système immunitaire pour réduire l'inflammation dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Parkinson. Des approches telles que l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires, de thérapies géniques et de techniques de stimulation cérébrale profonde sont actuellement étudiées. Cependant, il convient de noter que la compréhension du rôle de l'immunité dans la maladie de Parkinson est encore en développement. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir nos connaissances sur les mécanismes spécifiques de cette interaction complexe entre l'immunité et la maladie.

## الملخص

دور المناعة في مرض باركنسون معترف به بشكل متزايد. بينما كان يعتقد تقليدياً أن المرض هو اضطراب عصبي انتكاسي يرتبط بفقدان خلايا الدوبامين في الدماغ فقط ، فإنه الآن معروف أيضاً أنه مرتبط بعنصر التهابي. في مرض باركنسون ، يظهر نظام المناعة عدم التنظيم ، مما يؤدي إلى تنشيط مستمر وغير طبيعي للاستجابة التهابية في الدماغ. توجد خلايا مناعية مثل الخلايا للمفاوية والخلايا الميكروغليالية ، والتي تعتبر مسؤولة عن الاستجابة التهابية ، في المناطق الدماغية المتأثرة بالمرض. هذا التنشيط المناعي يؤدي إلى إنتاج جزيئات مؤثرة على الالتهاب مثل الساييتوكينات ، بالإضافة إلى وسطاء التهابية أخرى. هذه المواد قد تلحق ضرراً بالخلايا الدوبامينية وتساهم في موتها التدريجي. بالإضافة إلى ذلك ، قد تؤدي البروتينات غير الطبيعية مثل الألفا-سينوكلين ، التي تتراكم في خلايا باركنسون ، إلى تنشيط الاستجابة المناعية والتهاب الدماغ. الالتهاب المزمن في الدماغ يعزز الإجهاد التأكسدي ، ويعيق وظيفة الميتوكوندريا (المراكز الطاقوية للخلايا) ، ويمكن أن يسوء من تلف الخلايا العصبية. وبالتالي ، تلعب المناعة دوراً حاسماً في تقدم مرض باركنسون. هذه الاكتشافات فتحت آفاقاً جديدة للبحث والعلاج. كذلك اكتشاف استراتيجيات علاجية تهدف إلى تنظيم نظام المناعة لتقليل الالتهاب في الدماغ لدى مرضى باركنسون. وتشمل هذه النهج استخدام المضادات الالتهابية والعلاج الجيني وتقنيات التحفيز العميق للدماغ. ومع ذلك ، يجب أن نلاحظ أن فهم دور المناعة في مرض باركنسون لا يزال في مرحلة التطوير. مزيد من البحوث مطلوبة لتعميق معرفتنا بالآليات المحددة لهذا التفاعل المعقد بين المناعة والمرض.

**Abstract**

The role of immunity in Parkinson's disease is increasingly recognized. While the disease was traditionally considered a neurodegenerative condition primarily linked to the loss of dopaminergic cells in the brain, it is now known to also involve an inflammatory component. In Parkinson's disease, the immune system exhibits dysregulation, leading to a chronic and abnormal activation of the inflammatory response in the brain. Immune cells such as T lymphocytes and microglial cells, which are responsible for the inflammatory response, are present in the affected brain areas. This immune activation results in the production of pro-inflammatory molecules, such as cytokines, as well as other inflammatory mediators. These substances can damage dopaminergic neurons and contribute to their progressive loss. Additionally, abnormal proteins like alpha-synuclein, which accumulate in Parkinson's neurons, can also trigger an immune response and inflammation. Chronic inflammation in the brain promotes oxidative stress, disrupts mitochondrial function, and can worsen neuronal damage. Thus, immunity plays a key role in the progression of Parkinson's disease. These findings have opened up new research and treatment perspectives. Scientists are exploring therapeutic strategies to modulate the immune system and reduce inflammation in the brains of Parkinson's patients. Approaches such as the use of anti-inflammatory drugs, gene therapies, and deep brain stimulation techniques are currently being studied. However, it is important to note that our understanding of the role of immunity in Parkinson's disease is still evolving. Further research is needed to deepen our knowledge of the specific mechanisms underlying this complex interaction between immunity and the disease.

REFERANCE BIBIOGRAPHIQUE

A

- Alves, G., Müller, B., Herlofson, K., HogenEsch, I., Telstad, W., Aarsland, D., et al. (2009).** Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; (80):851-7.
- Angajala, A., Lim, S., Phillips, J.B., Kim, J.H., Yates, C., You, Z., et al. (2018).** Diverse Roles of Mitochondria in Immune Responses: Novel Insights Into Immuno-Metabolism. *Front Immunol*;9:1605
- Ascherio, A., Schwarzschild, M.A., (2016).** The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology* 15, 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)

B

- Becker, Y., Loignon, R-C., Julien, A-S., Marcoux, G., Allaey, I., Lévesque, T., et al. (2019)** Anti-mitochondrial autoantibodies in systemic lupus erythematosus and their association with disease manifestations. *Sci Rep*;9(1):4530.
- Beghdadli, B., Ghomari, O., Hamimed, M., Baraka, F., Azza, A., Edjekouane, I., Taleb, A., Ider, M., Benlaredj, A., Abdi, L., Benabadji, S., Bouchenak, D., Kandouci, A.B., (2014).** La maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et environnementaux : enquête multicentrique à l'Ouest Algérien. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 75, S2. <https://doi.org/10.1016/j.admp.2014.03.006>
- Beghdadli, B., Ghomari, O., Hamimed, M.E.A., Azza, A., Edjekouane, I., Ider, M., Baraka, F., Abdi, L., Taleb, A., Benabadji, S., Kandouci, B.A., (2016).** Maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et environnementaux : enquête cas-témoins dans l'ouest algérien. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 77, 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.admp.2015.08.010>
- Beghi, E., Monticelli, M.L., Sessa, A., Simone, P. (1994)** .The Italian General Practitioner Study Group (IGPSG),. The prevalence of parkinsonism in Italy: An epidemiological survey of the disease in general practice. *Mov Disord.* 9, 403–408. <https://doi.org/10.1002/mds.870090405>
- Benazzouz, A., Gross, C., Feger, J., et al. (1993).** Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci*; 5:382–9. doi:10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., et al. (2014).** Time to

redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29(4), 454–462.

**Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., et al. (1994).** The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol*;72:507–20. doi:10.1152/jn.1994.72.2.507

**Borsche, M., König, IR., Delcambre, S., Petrucci, S., Balck, A., Brüggemann, N., et al. (2020).**

Mitochondrial damage-associated inflammation highlights biomarkers in PRKN/PINK1 parkinsonism. *Brain J Neurol*;143(10):3041–51.

**Boulos, C., Yaghi, N., El Hayeck, R., Heraoui, G.N., Fakhoury-Sayegh, N. (2019).**

Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? *Nutrients* 11, 1896. <https://doi.org/10.3390/nu11081896>

**Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003).** Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197–211.

**Bulua, AC., Simon, A., Maddipati, R., Pelletier, M., Park, H., Kim, K-Y., et al. (2011).**

Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med*;208(3):519–33

## C

**Chartier-Harlin, M. C., Kachergus, J., Roumier, C., Mouroux, V., Douay, X., Lincoln, S., et al. (2004).** Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*, 364(9440), 1167–1169.

**Chaudhuri, KR., Healy, DG., Schapira, AH. (2006).** Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*;5(3):235–45.

**Checa, J., Aran, JM. (2020).** Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res*;13:1057–73.

**Cilia, R., Akpalu, A., Cham, M., Bonetti, A., Amboni, M., Faceli, E., Pezzoli, G. (2011).** Parkinson's disease in sub-Saharan Africa: Step-by-step into the challenge. *Neurodegenerative Disease Management* 128. <https://doi.org/10.2217/NMT.11.28>

**Corti, O., Lesage, S., & Brice, A. (2011).** What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev*, 91(4), 1161–1218.

**Coudron, O., (2020).** Maladie de Parkinson, nutrition et micronutrition. *Actualités*

Pharmaceutiques 59, 32–36. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.03.011>

**Couloume, L., Leclair-Visonneau, L., Derkinderen, P. (2018).** Les agrégats d'alpha-synucléine : un biomarqueur du diagnostic et du pronostic des synucléinopathies ? Pratique Neurologique - FMC 9, 152–155. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2018.02.007>

**D**

**Dehay, B., Bourdenx, M., Gorry, P., Przedborski, S., Vila, M., Hunot, S., et al. (2015).** Targeting alpha-synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*, 14(8), 855–866.

**Deng, H., Wang, P., Jankovic, J. (2018).** The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*;42:72 85.

Dick, F.D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N.W., Prescott, G.J., Bennett, J., Semple, S., Dick, S., Counsell, C., Mozzoni, P., Haites, N., Wettinger, S.B., Mutti, A., Otelea, M., Seaton, A., Soderkvist, P., Felice, A. (2007). on behalf of the Geoparkinson study group, Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occupational and Environmental Medicine* 64, 666–672. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.027003>

**Dickson, D. W. (2012).** Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(8).

**Dresse, Alb., (1966).** Importance du systeme mesencephalo-telencephalique noradrenergique comme substratum anatomique du comportement d'autostimulation. *Life Sciences* 5, 1003–1014. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(66\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(66)90006-3)

**Dutton, J., Copeland, L.G., Playfer J.R., et al. (1993).** Measuring L-dopa in plasma and urine to monitor therapy of elderly patients with Parkinson disease treated with L-dopa and a dopa decarboxylase inhibitor. *Clin Chem*;39:629–34.

**E**

**Ehringer, H., & Hornykiewicz, O. (1960).** [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*, 38, 1236–1239.

**Engelhardt, E., & Gomes, M. D. M. (2017).** Lewy and his inclusion bodies: Discovery and rejection. *Dement Neuropsychol*, 11(2), 198–201.

**Eriksson, A.-K., Löfving, S., Callaghan, R.C., Allebeck, P., (2013).** Alcohol use disorders and risk of Parkinson's disease: findings from a Swedish national cohort study (1972–2008) 6.



F

- Faas, MM, de Vos P. (2020).** Mitochondrial function in immune cells in health and disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 1866(10):165845.
- Feany, M.B.,( 2004).** New Genetic Insights into Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 351, 1937–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048263>
- Ferchichi, S., Giraud, M., Smagghe, A., (2000).** La démence à corps de Lewy. *La Revue de Gériatrie* 5.
- Folgoas, E., Lebouvier, T., Leclair-Visonneau, L., Cersosimo, M.-G., Barthelaix, A., Derkinderen, P., Letournel, F., (2013).** Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. *Neuroscience Letters* 551, 62–64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.016>
- Forrester, S.J., Kikuchi, D.S., Hernandes, M.S. Xu Q, Griending K.K. (2018).** Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res.*;122(6):877 902.

G

- Gautier, C.A., Corti, O., Brice, A., (2014)** Mitochondrial dysfunctions in Parkinson's disease. *Revue Neurologique* 170, 339–343. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.06.003>
- Geto, Z., Molla, M.D., Challa, F., Belay, Y., Getahun, T. (2020).** Mitochondrial Dynamic Dysfunction as a Main Triggering Factor for Inflammation Associated Chronic Non-Communicable Diseases. *J Inflamm Res.* 13:97 107.
- Gilks, WP0, Abou-Sleiman, P.M., Gandhi, S., Jain, S., Singleton, A., Lees, A.J., et al. ( 2005).** A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet*;365(9457):415 6.
- Goetz, C. G. (2011).** The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1(1), a008862.
- Goetz, C.G., (2011).** The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 1, a008862–a008862. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>
- Groslambert, M., Py, B.F., (2018).** NLRP3, un inflammasome sous contrôle. *Med Sci (Paris)* 34, 47–53. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183401013>

H

- Hawkins, B.J., Solt, LA., Chowdhury, I., Kazi, A.S., Abid M.R., Aird WC, et al.** G Protein-Coupled Receptor Ca<sup>2+</sup>-Linked Mitochondrial Reactive Oxygen Species Are Essential for Endothelial/Leukocyte Adherence. *Mol Cell Biol.* (1 nov 2007);27(21):7582 93.

**Heneka, M.T., Kummer, M.P., Latz, E., (2014).** Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol* 14, 463–477. <https://doi.org/10.1038/nri3705>

**Hernandez, D.G., Reed, X., Singleton, A.B. (2016).** Genetics in Parkinson disease: Mendelian vs. non-Mendelian inheritance. *J Neurochem.*;139(Suppl 1):59–74.

**Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967).** Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442.

I

**Iwasaki, Y., Takeshima, Y., Fujio, K. (2020).** Basic mechanism of immune system activation by mitochondria. *Immunol Med.*;43(4):142–7.

K

**Kreiss, DS., Mastropietro, C.W., Rawji, S.S., et al. (1997).** The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*;17:6807–19.

**Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Robbins, S.L., Cotran, R.S., 2005.** Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Elsevier/Saunders, Philadelphia.

L

**Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983).** Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219(4587), 979–980.

**Laroussi, S., Farhat, N., Boukhdhir, R., Sakka, S., Damak, M., Mhiri, C.(2021).** Les troubles de l'humeur au cours de la maladie de parkinson : leurs natures, fréquences et facteurs influençants. *Revue Neurologique, Digi-edition : Journées de neurologie de langue française( 2021) 177, S23.* <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.02.129>

**Le Couteur, D.G., McLean, A.J., Taylor, M.C., Woodham, B.L., Board, P.G. (1999).** Pesticides and Parkinson's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 53, 122–130. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(99\)80077-8](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(99)80077-8)

**Lian, T-H., Guo, P., Zuo, L-J., Hu, Y., Yu, S-Y., Yu, Q-J., et al. (2019).** Tremor-Dominant in Parkinson Disease: The Relevance to Iron Metabolism and Inflammation. *Front Neurosci.*;13:255.

**Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., et al. (1998).** Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*;339:1105–11. doi:10.1056/NEJM199810153391603

**Linder, J., Stenlund, H., Forsgren, L. (2010).** Incidence of Parkinson's disease and

parkinsonism in northern Sweden: A population-based study - Linder –Movement Disorders - Wiley Online Library. *Mouv Disord.*;23 (3):341 8.

**Lleo, A., Marzorati, S., Anaya, J.M., Gershwin, ME. (2017).**Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepato Int.*;11(6):485 99.

**Lonneke, M.L., Breteler, M. (2016).** Epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet Neurol.*;5(6):525 35.

M

**Marras, C., Lang, A., (2013).** Parkinson’s disease subtypes: lost in translation? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84, 409–415. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455>

**Marras, C., Lang, A., Van de Warrenburg, B.P., Sue, C.M., Tabrizi, J., et al. (2016)** Nomenclature of genetic movement disorders : Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* ;31(4) :436–57

**Martin, I., Kim, J.W., Dawson, V.L., Dawson, T.M. (2014).** LRRK2 pathobiology in Parkinson’s disease. *J Neurochem.*;131(5):554 65.

**Matheoud, D., Cannon, T., Voisin, A., Penttinen, A.M., Ramet, L., Fahmy, A.M., et al. (2019).**

Intestinal infection triggers Parkinson’s disease-like symptoms in *Pink1*  $-/-$  mice. *Nature*;571(7766):565.

**Mills, E.L., Kelly, B., Logan, A., Costa, A.S.H., Varma ,M., Bryant, C.E., et al. (2016)** Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages. *Cell.*;167(2):457-470.e13.

**Mridula, K.R., Borgohain, R., Chandrasekhar Reddy, V., Srinivasarao Bandaru, V.C., Suryaprabha, T.( 2017).**

Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson’s Disease. *J Clin Neurol* 13, 181. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.2.181>

N

**Nagatsua, T., Sawadab, M. (2009).** L-dopa therapy for Parkinson’s disease: past, present, and future. *Parkinsonism Relat Disord* 15 Suppl 1:S3-8. doi:10.1016/S1353-8020(09)70004-5

**Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M., et al. (2014).** Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson’s disease. *Nat Genet*, 46(9), 989–993.

**Nolfi-Donagan, D., Braganza, A., Shiva, S. (2020)** .Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol.*;37:101674.

O

**Oquendo, B., Lafuente-Lafuente, C., Belmin, J. (2021)**. Maladie de Parkinson à début tardif. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 21, 194–201.  
<https://doi.org/10.1016/j.npg.2020.10.005>

**Organisation mondiale de la Santé, (2020)**. Rapport mondial sur la vision. Organisation mondiale de la Santé, Genève.

P

**Pajares, M., I. Rojo, A., Manda, G., Boscá, L., Cuadrado, A., (2020)a**. Inflammation in Parkinson’s Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells* 9, (1687).  
<https://doi.org/10.3390/cells9071687>

**Pajares, M., I. Rojo, A., Manda, G., Boscá, L., Cuadrado, A., (2020)b**. Inflammation in Parkinson’s Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells* 9, (1687).  
<https://doi.org/10.3390/cells9071687>

**Parkinson, J. (1817)**. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223–236.

**Parkinson, J. (2002)** An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*;14(2):223 36.

**Perez-Pardo P., Dodiya, H.B., Engen, P.A., Forsyth, C.B., Huschens, A.M., Shaikh ,M., et al. (2019)**.

Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson’s disease: a translational study from men to mice. *Gut*;68(5):829 43.

**Pickles, S., Vigié, P., Youle, R.J. (2018)**. Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance. *Curr Biol.*;28(4):R170 85.

**Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., Lang, A.E., (2017)**.

Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>

**Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., et al. (1997)**.

Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson’s disease. *Science*, 276(5321), 2045–2047.

**Polymeropoulos, M.H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S.E., Dehejia, A., Dutra, A., et al. (1997).**

Mutation in the  $\alpha$ -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*;276(5321):2045-7

R

**Rimessi, A., Previati, M., Nigro, F., Wieckowski, MR., Pinton, P. (2016)** .Mitochondrial reactive oxygen species and inflammation: Molecular mechanisms, diseases and promising therapies. *Int J Biochem Cell Biol*.;81:281-93.

**Rocca, W. A. (2018).** The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *Lancet Neurol*, 17(11), 928–929.

**Rosen, B., Kurtishi, A., Vazquez-Jimenez, G.R., Møller, S.G., (2021).** The Intersection of Parkinson's Disease, Viral Infections, and COVID-19. *Mol Neurobiol* 58, 4477–4486. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02408-8>

S

**Sääksjärvi, K., Knekt, P., Männistö, S., Lyytinen, J., Jääskeläinen, T., Kanerva, N., Heliövaara, M., (2014).**

Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *Eur J Epidemiol* 29, 285–292. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9887-2>

**Seager, R., Lee, L., Henley, J.M., Wilkinson, K.A. (2020)** Mechanisms and roles of mitochondrial localisation and dynamics in neuronal function. *Neuronal Signal* [Internet]. 4(2). Disponible à: <https://doi.org/10.1042/NS20200008>

**Sellbach, A.N., Boyle, R.S., Silburn, P.A., Mellick, G.D., (2006).** Parkinson's disease and family history. *Parkinsonism & Related Disorders* 12, 399–409. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.03.002>

**Shahnawaz, M., Mukherjee, A., Pritzkow, S., Mendez, N., Rabadia, P., Liu, X., Hu, B., Schmeichel, A., Singer, W., Wu, G., Tsai, A.-L., Shirani, H., Nilsson, K.P.R., Low, P.A., Soto, C., (2020).**

Discriminating  $\alpha$ -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature* 578, 273–277. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1984-7>

**Shen, X., Yang, H., Wu, Y., Zhang, D., Jiang, H., (2017).** Meta-analysis: Association of

Helicobacter pylori infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter* 22, e12398.  
<https://doi.org/10.1111/hel.12398>

**Si, X-L., Fang, Y.J., Li, L.F., Gu, L.-Y., Yin, X.Z., Jun-Tian, Yan, Y.P., Pu, J.L., Zhang, B.R., (2021).**

From inflammasome to Parkinson's disease: Does the NLRP3 inflammasome facilitate exosome secretion and exosomal alpha-synuclein transmission in Parkinson's disease? *Experimental Neurology* 336, 113525. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113525>

**Singleton, A. B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., et al. (2003).**

Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*, 302(5646), 841.  
 Sliter, D.A., Martinez, J., Hao, L., Chen, X., Sun, N., Fischer, T.D., et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*. (sept 2018);561(7722):258 62.

**Sofma, D. L., Vérin, M., (2020).** La maladie de Parkinson. Elsevier Health Sciences

**Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997).**

Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388(6645), 839–840.

**Stark, A.K., Pakkenberg, B. ( 2004)**

Histological changes of the dopaminergic nigrostriatal system in aging. *Cell Tissue Res* ;318(1):81 92.

**Stevens, A., Lowe, J., (1997).** Anatomie pathologique générale et spéciale. De Boeck, Paris; Bruxelles.

## T

**Tambasco, N., Romoli, M., Calabresi, P. (2018).** Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*;16:1239–52.  
 doi:10.2174/1570159X15666170510143821

**Tanner, C.M., (1992).** Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics* 10, 317–329.  
[https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)30212-3](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)30212-3)

**Tanner, C.M., Goldman, S.M.,( 1996).** EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE 19.

**Tian, J., Dai, S.-B., Jiang, S.-S., Yang, W.-Y., Yan, Y.-Q., Lin, Z.-H., Dong, J.-X., Liu, Y., Zheng, R., Chen, Y., Zhang, B.-R., Pu, J.-L., (2022).** Specific immune status in Parkinson's

disease at different ages of onset. *npj Parkinsons Dis.* 8, 5.  
<https://doi.org/10.1038/s41531-021-00271-x>

- Tran, T.A., Nguyen, A.D., Chang, J., Goldberg, M.S, Lee, J.K., Tansey ,M.G. (2011)**  
 Lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor Regulate Parkin Expression via Nuclear  
 Factor-Kappa B. *PLoS ONE* [Internet]. [cité 18 août 2019];6(8). Disponible à:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157435/>
- Tysnes, O.-B., Storstein, A., (2017).** Epidemiology of Parkinson’s disease. *J Neural Transm*  
 124, 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

**W**

- Wang, Q., Liu, Y., Zhou, J., (2015).** Neuroinflammation in Parkinson’s disease and its potential  
 as therapeutic target. *Transl Neurodegener* 4, 19. <https://doi.org/10.1186/s40035-015-0042-0>
- Wang, X., Chi, J., Huang, D., Ding, L., Zhao, X., Jiang, L., Yu, Y., Gao, F., (2020).**  $\alpha$ -  
 synuclein promotes progression of Parkinson’s disease by upregulating autophagy  
 signaling pathway to activate NLRP3 inflammasome. *Experimental and Therapeutic  
 Medicine* 19, 931–938. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8297>

- White, M.J., McArthur ,K., Metcalf, D., Lane, R.M., Cambier, J.C., Herold, M.J., et al.  
 (2014)**  
 Apoptotic Caspases Suppress mtDNA-Induced STING-Mediated Type I IFN.  
*Production. Cell.*; 159(7):1549 62.

**Z**

- Zhao, R.Z., Jiang, S., Zhang, L., Yu, Z.B. (2019) .** Mitochondrial electron transport chain,  
 ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*;44(1):3 15.
- Zorov, D.B., Juhaszova, M., Sollott, S.J. (2014).** Mitochondrial Reactive Oxygen Species  
 (ROS) and ROS-Induced ROS Relea